

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1830–1903)

Том 19 | №3 | 2022

Vol. 19 | No. 3 | 2022



Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 19, №3, 2022

«Системные гипертензии» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере артериальной гипертензии и ее осложнений, симптоматических гипертензий и легочной гипертензии.

Год основания журнала – 2004.

Главный редактор

Чазова Ирина Евгеньевна
академик РАН, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Бойцов Сергей Анатольевич,
академик РАН, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д.м.н., проф., Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Карпов Юрий Александрович,
д.м.н., проф., Национальный
медицинский исследовательский
центр кардиологии,
Москва, Россия

Подзолков Валерий Иванович,
д.м.н., проф., Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Ответственный секретарь

Жернакова Юлия Валерьевна,
д.м.н., ученый секретарь,
Институт клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова,
Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Галевич Альберт Сарварович, академик АН Республики Татарстан,
д.м.н., проф., Российское кардиологическое общество,
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Фомин Виктор Викторович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кобалава Жанна Давидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., проф., Российский национальный
исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Наконечников Сергей Николаевич, д.м.н., проф., Российский
национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., проф., Волгоградский
государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Небиеридзе Давид Васильевич, д.м.н., проф., Национальный
медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины, Москва, Россия

Ощепкова Елена Владимировна, д.м.н., проф., Институт клинической
кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Виигимаа Маргус, д.м.н., проф., Таллинский технологический университет,
Таллин, Эстония

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна, д.м.н., проф.,
Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Киргизия

Доминичак Анна Ф., д.м.н., проф., Университет Глазго, Глазго, Шотландия

Зелвеян Парунак Арутюнович, д.м.н., проф.,
Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения

Курбанов Равшанбек Давлетович, д.м.н., проф.,
Научно-исследовательский институт кардиологии, Республиканский
специализированный кардиологический центр, Ташкент, Узбекистан

Сиренко Юрий Николаевич, д.м.н., проф., Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско, Киев, Украина

Манчиа Джузеппе, проф., Университет Бикокка, Милан, Италия

Нилссон Петер М., проф., Лундский Университет, Мальме, Швеция

Редакционный совет

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии,
Москва, Россия

Мартынюк Татьяна Витальевна, д.м.н.,
Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии, Москва, Россия

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., проф.,
Тихоокеанский государственный медицинский
университет, Владивосток, Россия

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф.,
Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей, Кемерово, Россия

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., проф.,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

Петричко Татьяна Алексеевна, д.м.н., проф.,
Институт повышения квалификации специалистов
здравоохранения, Хабаровск, Россия

Рогоза Анатолий Николаевич, д.б.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., проф.,
Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Чихладзе Новелла Михайловна, д.м.н., проф.,
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-83917.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ООО «ИнтерМедсервис»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 3 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором: syst-hypertension.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции
журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных
изданиях: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Directory of Open Access Journals
(DOAJ), Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки
России от 12 февраля 2019 г. № 21-р.

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

Все права защищены. 2022 г.

КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО

ООО «ИнтерМедсервис»

Адрес: 121069, Россия,

г. Москва, Столовый пер., д. 6

E-mail: og@intermed.services

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 121552, Россия, г. Москва,
ул. Оршанская, д. 5

Телефон: +7 (495) 414-62-70

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.

Дизайн: ИП Егорычева Екатерина
Валерьевна

ТИПОГРАФИЯ

ООО «МедиаКолор»

127273, Россия, г. Москва,
Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 05.12.2022

Дата выхода в свет: 15.12.2022

Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 19, №3, 2022

"Systemic Hypertension" is a periodical peer-reviewed scientific and practical print media for healthcare professionals that provides evidence-based methodological, analytical, and scientific and practical information in the field of arterial hypertension and its complications, symptomatic hypertension and pulmonary hypertension. The Journal has been issued since 2004.

Editor-in-Chief

Irina E. Chazova,
M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy
of Sciences, National Medical
Research Center of Cardiology,
Moscow, Russia

Deputies Editor-in-Chief

Sergey A. Boytsov,
M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy
of Sciences, National Medical
Research Center of Cardiology,
Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,
M.D., Ph.D., Professor, Pirogov
Russian National Research Medical
University, Moscow, Russia

Yury A. Karpov,
M.D., Ph.D., Professor, National
Medical Research Center
of Cardiology, Moscow, Russia

Valery I. Podzolkov,
M.D., Ph.D., Professor, Sechenov
First Moscow State Medical
University (Sechenov University),
Moscow, Russia

Responsible Secretary

Juliya V. Zhernakova,
M.D., Ph.D., Myasnikov Institute
of Clinical Cardiology, National
Medical Research Center
of Cardiology, Pirogov Russian
National Research Medical
University, Moscow, Russia

Editorial Board

Albert S. Galjovich, M.D., Ph.D., Professor, Russian Society of Cardiology,
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Victor V. Fomin, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

Jeanna D. Kobalava, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, People's Friendship University
of Russia, Moscow, Russia

Valery V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Myasnikov Institute of Clinical
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Oksana A. Kislyak, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russia

Sergey N. Nakonechnikov, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russia

Sergey V. Nedogoda, M.D., Ph.D., Professor, Volgograd State Medical
University, Volgograd, Russia

David V. Nebieridze, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center
for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Elena V. Oshchepkova, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov Institute of Clinical
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Margus Viigimaa, M.D., Ph.D., Professor, Tallinn University of Technology,
Tallinn, Estonia

Ainagul S. Dzhumagulova, M.D., Ph.D., Professor, Kyrgyz-Russian Slavic
University, Bishkek, Kyrgyzstan

Anna F. Dominiczak, M.D., Ph.D., Professor, University of Glasgow,
Glasgow, Scotland

Parunak A. Zelveyan, M.D., Ph.D., Professor, Preventive Cardiology Center,
Yerevan, Armenia

Ravshanbek D. Kurbanov, M.D., Ph.D., Professor, Cardiology Research
Institute, Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Yuriy N. Sirenko, M.D., Ph.D., Professor, Strazhesko Institute of Cardiology,
Kiev, Ukraine

Giuseppe Mancina, Professor, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

Peter M. Nilsson, Professor, Lund University, Malmö, Sweden

Editorial Council

Alexander Yu. Litvin, M.D., Ph.D., National Medical
Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Tamila V. Martynyuk, M.D., Ph.D., National Medical
Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Vera A. Nevzorova, M.D., Ph.D., Professor, Pacific State
Medical University, Vladivostok, Russia

Mikhail Yu. Ogarkov, M.D., Ph.D., Professor, Novokuznetsk
State Institute for Postgraduate Training of Physicians,
Kemerovo, Russia

Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor,
Saint Petersburg State University,
Saint Petersburg, Russia

Tatyana A. Petrichko, M.D., Ph.D., Professor, Postgraduate
Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

Anatoliy N. Rogozha, D. Sci. (Biol.), Professor, National
Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Vitaliy V. Skibitskiy, M.D., Ph.D., Professor, Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russia

Sergey N. Tereshchenko, M.D., Ph.D., Professor, National
Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Novella M. Chikhladze, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov
Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research
Center of Cardiology, Moscow, Russia

Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, National
Medical Research Center for Therapy and Preventive
Medicine, Moscow, Russia

Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, National Medical
Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information
Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-83917.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: LLC «InterMedservis»

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 3 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 39212.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement
before submitting an article. Information for authors at syst-hypertension.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official
standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

The Journal is included in the following international databases and information and reference
publications: Russian Science Citation Index (RSCI), Directory

of Open Access Journals (DOAJ),

Dimensions, Ulrich's

Periodicals Directory.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition
are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written
consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

SALES DEPARTMENT

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

PUBLISHING HOUSE

«InterMedservis»

Address: 121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6

E-mail: og@intermed.services

EDITORIAL OFFICE

Address: 121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6

Phone: +7 [495] 414-62-70

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Editor of the issue: Goncharova E.A.

Design: Individual Entrepreneur
Egorycheva Ekaterina Valerievna

PRINTING HOUSE

LLC MediaKolor
127273, Russia, Moscow,
Signal passage, 19

Signed to print: 05.12.2022

Date of publication: 15.12.2022

СОДЕРЖАНИЕ

КОНСЕНСУС

**Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии:
артериальная гипертония и постковидный синдром**

Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Невзорова В.А., Савенков М.П.,
Ощепкова Е.В., Остроумова О.Д., Бойцов С.А.

5

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Оценка гемодинамической значимости стенозов почечных артерий при эндоваскулярном
лечении резистентной вазоренальной артериальной гипертонии**

Эркенова А.М., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.

15

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Клинические и рентгенологические аспекты реперфузионного отёка лёгких после
транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с
хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией**

Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Данилушкин Ю.В.,
Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.

23

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Оценка распространенности поражения органов-мишеней на различных этапах
кардиометаболического континуума. По данным исследования ЭССЕ РФ**

Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Железнова Е.А., Трубачева И.А., Кавешников В.А.,
Серебрякова В.Н., Яровая Е.Б., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е.

31

ОБЗОР

**Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна:
комплексный подход к лечению**

Михайлова О.О., Гогиберидзе К.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е.

41

CONTENTS

CONSENSUS

Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: arterial hypertension and Post-COVID syndrome

Irina E. Chazova, Natalia V. Blinova, Juliya V. Zhernakova, Oksana A. Kisliak, Vera A. Nevzorova, Mikhail P. Savenkov, Elena V. Oshchepkova, Olga D. Ostroumova, Sergey A. Boytsov

5

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of hemodynamic significance of renal artery stenoses in endovascular treatment of resistant vasorenal arterial hypertension

Asiyat M. Erkenova, Nikolay M. Danilov, Yuriy G. Matchin, Irina E. Chazova

15

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and radiological aspects of reperfusion pulmonary edema after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Nikolay M. Danilov, Sergey Yu. Yarovoy, Evgeniya M. Elfimova, Oksana O. Mikhailova, Alexandr Yu. Litvin, Yuriy V. Danilushkin, Yuriy G. Matchin, Irina E. Chazova

23

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of the prevalence of target organ damage at various stages of the cardiometabolic continuum. According to the ESSE RF study

Yuliya V. Zhernakova, Marina O. Azimova, Ekaterina A. Zheleznova, Irina A. Trubacheva, Vladimir S. Kaveshnikov, Victoria N. Serebryakova, Elena B. Yarovaya, Anatolij N. Rogoza, Elena V. Oshchepkova, Irina E. Chazova

31

REVIEW

Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach

Oksana O. Mikhailova, Kristina O. Gogiberidze, Evgeniya M. Elfimova, Aleksandr Yu. Litvin, Irina E. Chazova

41



КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Чазова И.Е.¹, Блинова Н.В.¹, Жернакова Ю.В.¹, Кисляк О.А.², Невзорова В.А.³, Савенков М.П.², Ощепкова Е.В.¹, Остроумова О.Д.⁴, Бойцов С.А.^{1,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, 2, г. Владивосток 690002, Приморский край, Russian Federation;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва 125993, Российская Федерация;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва 127473, Российская Федерация;

Аннотация

Пандемия COVID-19 спровоцировала вторую пандемию, «постковидную», у лиц с сохраняющимися симптомами после острого периода коронавирусной инфекции. Большинство пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, полностью выздоравливают в среднем в течение двух недель, однако примерно каждый десятый человек испытывает долгосрочные симптомы со стороны ряда систем организма, в том числе дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной, а также сталкивается с психологическими последствиями. Симптомы постковидного синдрома неоднородные, многочисленные и сложны в интерпретации. В настоящее время стандартизированных методов диагностики и общепринятых критериев верификации постковидного синдрома нет. В начале октября 2021 года ВОЗ представила универсальное определение постковидного синдрома или постковидных состояний. Высокая распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с COVID-19 диктует необходимость наблюдения данной категории пациентов, в том числе и в рамках постковидного синдрома. В консенсусе экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии представлены имеющиеся данные об эпидемиологии, факторах риска и патофизиологии постковидного синдрома. Проанализированы возможные механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при данном синдроме. Отдельное внимание уделено особенностям течения и клиническим проявлениям артериальной гипертензии при постковидном синдроме, патофизиологическим аспектам дестабилизации артериального давления и тактике ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: постковидный синдром, «долгий ковид», Post COVID, Long COVID, артериальная гипертензия, ангиотензинпревращающий фермент 2.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.11.2022

Для цитирования: Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Невзорова В.А., Савенков М.П., Ощепкова Е.В., Остроумова О.Д., Бойцов С.А. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром. Системные гипертензии. 2022;19(3):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-5-13>

Информация об авторах:

Ирина Евгеньевна Чазова, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

***Автор, ответственный за переписку: Наталия Владимировна Блинова**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Юлия Валерьевна Жернакова, д-р мед. наук, ученый секретарь, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Оксана Андреевна Кисляк, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Россия, Москва, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Вера Афанасьевна Невзорова, д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ, гл. терапевт ДФО, Россия, Владивосток, E-mail: nevzorova@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0117-0349

Михаил Петрович Савенков, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Россия, Москва, E-mail: mpsavenkov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Елена Владимировна Ощепкова, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертензии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова», Россия, Москва, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Ольга Дмитриевна Остроумова, д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Россия, Москва, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0795-8225

Сергей Анатольевич Бойцов, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»; зав. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Россия, Москва, E-mail: prof.boytsov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6998-8406

RUSSIAN MEDICAL SOCIETY EXPERT CONSENSUS ON ARTERIAL HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION AND POST-COVID SYNDROME

Irina E. Chazova¹, *Natalia V. Blinova¹, Juliya V. Zhernakova¹, Oksana A. Kisliak², Vera A. Nevzorova³, Mikhail P. Savenkov², Elena V. Oshchepkova¹, Olga D. Ostroumova⁴, Sergey A. Boytsov^{1,5}

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

³Pacific State Medical University, Ostryakov Ave., 2, Vladivostok 690002, Primorsky Territory, Russian Federation;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, st. Barrikadnaya, 2/1, build. 1, Moscow 125993, Russian Federation;

⁵Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, st. Delegatskaya, 20, build. 1, Moscow 127473, Russian Federation;

Abstract

The COVID-19 pandemic triggered a second pandemic, "post-COVID", in people with persistent symptoms after an acute period of coronavirus infection. Most coronavirus patients fully recovered on average within two weeks, but about one in ten people feel long-term symptoms, such as respiratory, cardiovascular, nervous and psychological. Post-COVID symptoms are disparate, various and difficult to interpret. There are no standardized diagnostic methods and generally accepted criteria for verifying post-COVID syndrome now. WHO presented a universal definition of post-COVID syndrome or post-COVID conditions in October 2021. Blood pressure should be observed in post-COVID syndrome due to high prevalence of hypertension in patients with COVID-19. Epidemiology, risk factors and pathophysiology of post-COVID syndrome presents in expert's consensus of Russian Society of Hypertension. The mechanisms of impairment to the cardiovascular system were analyzed. Particular attention is paid to the clinical features and manifestations of hypertension in post-COVID syndrome, to pathophysiological mechanisms of blood pressure destabilization and further treatment strategy.

Key words: post-COVID syndrome, Post COVID, Long COVID, hypertension, angiotensinconverting enzyme 2

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Irina E. Chazova, Natalia V. Blinova, Juliya V. Zhernakova, Oksana A. Kisliak, Vera A. Nevzorova, Mikhail P. Savenkov, Elena V. Oshchepkova, Olga D. Ostroumova, Sergey A. Boytsov. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: arterial hypertension and Post-COVID syndrome. Systemic Hypertension. 2022;19(3):5-13 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-5-13>

Information about authors:

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

***Author responsible for correspondence: Natalia V. Blinova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Russia, Moscow, E-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Yulia V. Zhernakova, Dr. Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Russia, Moscow, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Oksana A. Kislyak, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Vera A. Nevzorova, Dr. med. Sciences, prof., Director, Pacific State Medical University, Russia, Vladivostok, E-mail: nevzorova@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0117-0349

Mikhail P. Savenkov, Dr. Sci. (Med.), prof., Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, E-mail: mpsavenkov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Elena V. Oshchepkova, Dr. Sci. (Med.), prof., Chief Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, Russia, Moscow, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Moscow, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0795-8225

Sergey A. Boytsov, acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), prof., General Director, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology; Head of the Department of Polyclinic Therapy, Russia, Moscow, E-mail: prof.boytsov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) переросла в беспрецедентную глобальную пандемию с тех пор, как в декабре 2019 года был выявлен первый случай заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 9 ноября 2022 года во всем мире было инфицировано более 630 миллионов человек, из них более 6,5 миллиона умерли [1]. Помимо тяжелой заболеваемости и смертности COVID-19 может сопровождаться сохранением симптомов заболевания в первые несколько недель после острого периода инфекции. Затянувшиеся симптомы после заражения COVID-19 могут длиться от нескольких недель до месяцев, серьезно снижая качество жизни. В литературе такие симптомы обычно описываются, как «состояние после COVID» или «постковидный синдром».

Определение

Впервые в октябре 2020 г. Национальный Институт здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в своих рекомендациях описал следующие формы COVID-19:

- 1) острый COVID-19 (acute COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 недель;
- 2) продолжающийся симптомный COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 недель;
- 3) постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) — жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и длятся более 12 недель и не являются результатом другого диагноза [2].

Итогом данной классификации стало появление в литературе понятий «постковидного синдрома» (post COVID) и «долгого COVID» (long COVID), а также обсуждений по вопросам определения, интерпретации и течения данных состояний.

Испанские ученые предложили две модели постковидного синдрома. В первой модели временной шкалы определены четыре стадии в зависимости от периода, когда появляется конкретный симптом постковидного синдрома от начала заболевания COVID-19: симптомы, потенциально связанные с острой инфекцией (до 4-5 недель от начала заболевания), острые постковидные симптомы (с 5-й по 12-ю неделю от начала заболевания), длительные постковидные симптомы (с 12-й по 24-ю неделю от начала заболевания) и стойкие постковидные симптомы (длящиеся более 24 недель) [3]. С учетом накопленных данных авторы считают нецелесообразным использование терминов «персистирующий постковидный синдром» и «длительный COVID-19» и вместо этого необходимо рассматривать термин «хронический постковидный синдром».

Вторая модель, предложенная Fernández-de-las-Peñas и соавт. основана на характере течения конкретного симптома постковидного синдрома. В этой модели постковидные симптомы были разделены как обострение (когда пациент страдал от определенного симптома до заболевания COVID-19, и этот симптом ухудшается после заболевания), впервые возникшие (новый симптом, отсутствовавший в острой фазе заболевания, но появляющийся после латентного периода) или стойкие (новый симптом, возникающий в острой фазе заболевания и сохраняющийся длительно без периодов ремиссии) [4].

Из-за большого разнообразия симптомов, которые могут проявляться в постковидных состояниях, и отсутствия четких диагностических критериев разработать стандартизированные определения данных состояний достаточно сложно. В феврале 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) организовала серию международных консультаций с экспертами для достижения консенсуса в отношении описания этого состояния и его возможных подтипов.

В начале октября 2021 году ВОЗ опубликовала универсальное определение клинического случая постковидного синдрома, который был разработан Дельфийским консенсусом [5]: «Состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также другие, которые обычно влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут колебаться или рецидивировать с течением времени» [6].

В настоящее время известно, что симптомы постковидного синдрома очень неоднородны и сложны в интерпретации, и термины «постковидный синдром» и «долгий COVID» используются как синонимы [7]. В зарубежной литературе появилась аббревиатура для обозначения данного состояния PASC (Short-term and long-term persistent postacute sequelae of COVID-19) — краткосрочные и долгосрочные персистирующие последствия COVID-19. В Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) также внесены изменения, связанные с COVID-19. Предложены новые коды, в том числе добавлен код U09.9 — состояние после COVID-19. Этот необязательный код позволяет установить связь данного состояния с COVID-19 и его нельзя использовать в случаях, когда COVID-19 все еще присутствует.

Эпидемиология

Распространенность постковидного синдрома варьирует ввиду отсутствия четких диагностических критериев и формулировок данного состояния. Существуют значимые различия в предполагаемой распространенности данного синдрома в разных группах населения и в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19. Ретроспективные данные большой когорты пациентов показали, что примерно 29,4% выздоровевших пациентов с COVID-19 были повторно госпитализированы, и выздоровевшие после отделения интенсивной терапии пациенты с COVID-19 имеют больший риск появления длительных постковидных симптомов, которые могут сохраняться в течение многих лет [8]. В крупных метаанализах, посвященных данной проблеме, сообщается, что около 31-69% пациентов страдают от последствий перенесенного COVID-19, которые сохраняются или появляются на протяжении 4-х недель и более после первоначального заражения SARS-CoV-2 [9]. Как минимум один симптом после разрешения острой стадии инфекции сохранялся в течение двух недель у 80% лиц с подтвержденным диагнозом COVID-19 [10].

Из группы низкого риска, таких как лица в возрасте 40-50 лет без ранее существовавших сопутствующих заболеваний, до 70% пациентов с COVID-19, имели усталость, одышку, боль в груди, обонятельную и вкусовую дисфункцию до шести месяцев после перенесенной инфекции [11].

Истинная продолжительность постковидного синдрома в настоящее время не определена, поскольку в большинстве исследований были пациенты с сохраняющимися признаками на момент последней оценки. Отдельными исследованиями подтвержден персистирующий характер течения постковидных симптомов. Так, в метаанализе продемонстрировано снижение распространенности постковидных симптомов через 30 дней после начала заболевания, последующее их увеличение через 60 дней и вновь снижение более чем через 90 дней заболевания [12]. Такое течение постковидного синдрома требует постоянного контроля в течение нескольких недель, месяцев, а в некоторых случаях и лет, после заболевания COVID-19. Ученые из США предложили критерии для подтипов постковидного синдрома, основанные на начальных симптомах, продолжительности симптомов, периоде ремиссии и времени появления симптомов. Выделяют четыре категории постковидного синдрома: Тип 1 включает пациентов с различной продолжительностью выздоровления, которая напрямую связана с тяжестью инфекции, повреждением органов и сопутствующими заболеваниями; Тип 2 характеризуется симптомами, сохраняющимися через шесть недель после начала заболевания; Тип 3 характеризуется периодом ремиссии или почти полного выздоровления после первоначальной инфекции, за которым следует рецидив симптомов, сохраняющийся в течение не менее трех месяцев (тип 3А) или не менее шести месяцев (тип 3В); Тип 4 включает пациентов, у которых изначально не было симптомов на момент положительного теста на SARS-CoV-2, но у них развились симптомы через один-три месяца (тип 4А) или по крайней мере через три месяца (тип 4В), которые сохраняются в течение разного периода времени [11].

Необходимы дополнительные исследования по наблюдению за пациентами с постковидным синдромом до полного исчезновения у них симптомов, что поможет иметь представление о максимальной продолжительности, которую мы можем ожидать для данного состояния.

Факторы риска

По мере накопления данных о постковидном синдроме все больше внимания уделяется выявлению его факторов риска. Понимание предрасполагающих факторов и предикторов позволит выявлять лиц из группы риска на ранней стадии заболевания и поможет определять дальнейшую тактику лечения данных пациентов.

Тяжесть течения COVID-19. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, по всей видимости, не является предиктором развития постковидных симптомов. По данным систематического обзора, несмотря на то, что симптомы после COVID-19 были более выражены у лиц с тяжелым течением заболевания, люди с легким и умеренным течением также сообщили о широком спектре симптомов после разрешения острой стадии заболевания [13]. Среди госпитализированных пациентов стойкие симптомы чаще отмечаются у лиц, находившихся в

отделении интенсивной терапии или на искусственной вентиляции легких [14;15]. С другой стороны, люди, которые не были госпитализированы [16] и перенесли заболевание в легкой форме [17], также имели стойкие постковидные симптомы, а у некоторых пациентов развивались осложнения со стороны разных систем органов. В проспективном исследовании было показано, что около 70% лиц (средний возраст 45 лет) с низким риском смертности от COVID-19 (ожирение 20%, АГ 7%, СД 2 типа 2%, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) 5%) и с симптомами постковидного синдрома имеют поражение одного или нескольких органов (сердца, легких, почек, печени, поджелудочной железы или селезенки) по данным мультипараметрической МРТ через 4 месяца после появления первых симптомов COVID-19 [18].

Варианты SARS-CoV-2. Положительный тест на COVID-19, в качестве лабораторного подтверждения диагноза, также не является обязательным условием для верификации постковидного синдрома, так как нередко встречаются ложноотрицательные результаты [19;20]. Непрерывная вирусная эволюция привела к появлению многочисленных вариантов SARS-CoV-2. Из-за специфических мутаций в вирусном геноме разные варианты обладают различной трансмиссивностью и вирулентностью, что влияет на течение как острого COVID-19, так и постковидного синдрома у пациентов. В настоящее время вариант Омикрон является доминирующим вариантом с повышенной трансмиссивностью, заменив вариант Дельта. Недавнее исследование показало, что вариант Омикрон вызывает меньший риск развития постковидного синдрома по сравнению с вариантом Дельта среди инфицированных пациентов [21]. Однако учитывая высокую трансмиссивность варианта Омикрон ожидать значимое снижение распространенности постковидного синдрома маловероятно.

Сопутствующие заболевания. Ранее существовавшие сопутствующие заболевания коррелируют с тяжестью острой стадии COVID-19 и являются факторами риска развития постковидного синдрома. При анализе данных электронных медицинских карт более 1 млн. человек с диагнозом острого COVID-19 было выявлено, что женский пол, склонность к депрессии до пандемии, бронхиальная астма, избыточный вес или ожирение были связаны с более высоким риском развития постковидного синдрома [22]. В другом исследовании было показано, что распространенность персистирующих симптомов после COVID-19 была выше у женщин, чем у мужчин, а ожирение и курение (в т.ч. вейпинг) связаны с более высокой вероятностью появления постковидных симптомов [23]. Китайские ученые для выявления факторов риска развития постковидного синдрома провели продольное мультиомное исследование с включением 309 человек в возрасте от 18 до 89 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, течение заболевания которых варьировало от легких симптомов и отсутствия необходимости в госпитализации до необходимости искусственной вентиляции легких в отделении реанимации. Исследователи обнаружили, что люди с большей вероятностью имели постковидные симптомы через 2-3 месяца после постановки диагноза COVID-19, если у них на тот момент был какой-либо из следующих факторов: СД, реактивированный вирус Эпштейна-Барра в крови, специфические аутоантитела (наличие аутоиммунных заболеваний) [24].

Возраст. В большинстве представленных исследованиях риск развития стойких симптомов после острого периода COVID-19 линейно увеличивался с возрастом [22;23]. Учитывая, что пожилые пациенты чаще имеют больше сопутствующих заболеваний, повышенный риск постковидного синдрома у данной возрастной категории может иметь вторичный характер.

Пол. Многочисленные исследования выявили более высокую распространенность постковидного синдрома у женщин, чем у мужчин [22;23;29]. В целом у женщин в возрасте до 50 лет вероятность развития длительных симптомов COVID после выписки в пять раз выше, чем у пациентов мужского пола с COVID-19 [25].

Патофизиология

Учитывая ограниченное количество исследований, посвященных изучению постковидного синдрома, его точные патофизиологические механизмы в настоящее время неизвестны и являются многофакторными, учитывая вовлечение нескольких систем органов.

По мнению ряда ученых потенциальными механизмами патофизиологии постковидного синдрома являются: 1) вирусоспецифические патофизиологические изменения; 2) иммунологические отклонения и воспалительные повреждения в ответ на острую инфекцию; 3) синдром последствий интенсивной терапии (при пребывании в условиях отдела реанимации) [26].

Вирус-опосредованные механизмы повреждения органов включают прямую вирусную инвазию в альвеолярные эпителиальные клетки, вызывающую повреждения лёгких, в кардиомиоциты с последующим миокардиальным фиброзом, влияющим на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы; поражение эндотелиальных клеток, воспаление, подавление ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Предполагается, что известные иммунологические механизмы течения инфекции могут иметь место в патогенезе и постковидного синдрома. После любой тяжелой инфекции организм реагирует подавляющим иммунным ответом, называемым синдромом системного воспалительного ответа (SIRS), за которым следует длительный компенсаторный противовоспалительный каскад реакций, называемый синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS) [27]. Тонкий баланс между SIRS и CARS определяет непосредственный клинический исход, связанный с перенесённой инфекцией. Иммунологический гемостаз между активацией иммунитета и иммуносупрессией приводит либо к клиническому выздоровлению, либо к реактивации вируса, вторичным инфекциям и даже смерти [28].

Клинические проявления

Актуальность постковидного синдрома определяется постоянно возрастающим количеством людей с данной патологией во всем мире, и на сегодняшний день они имеют достаточно мозаичную, но характерную клиническую картину.

В систематическом обзоре 57 исследований, включающих более 250 000 пациентов, выживших после COVID-19, большинство симптомов, которые преобладали в течение более 6 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2, вклю-

чали психические, лёгочные и неврологические расстройства [29]. В проспективном когортном исследовании долгосрочные последствия острого COVID-19 оценивались у 1733 пациентов через 6 месяцев после появления симптомов. Было выявлено, что большинство пациентов (76%) сообщали по крайней мере об одном симптоме в рамках постковидного синдрома. Усталость/мышечная слабость (63%) была наиболее частым симптомом, за которым следовали нарушения сна (26%), депрессия/тревога (23%) и выпадение волос (22%) [30].

В другом исследовании у 110 пациентов с COVID-19 при оценке состояния в течение 90 дней после госпитализации наиболее частыми симптомами были усталость и одышка (39%), затем нарушения сна (24%), боль в груди (12%) и кашель (11%) [31].

Таким образом, на основании ряда исследований усталость, утомляемость, одышка, психологические расстройства (тревога, депрессия), плохая концентрация внимания и нарушения сна наблюдались как минимум у 25% или более участников исследований [32]. Минимальное количество симптомов, необходимое для постановки диагноза постковидного синдрома, в настоящее время не определено.

Клинические симптомы постковидного синдрома можно разделить на несколько групп в зависимости от поражения той или иной функциональной системы организма.

Первая группа – это *симптомы нарушения общего самочувствия*, которые включают в себя приступы общей слабости; резкое снижение толерантности к физической нагрузке; нарушение сна (бессонница, избыточная сонливость, инверсия сна); боли в мышцах.

Вторая группа – это *психоэмоциональные нарушения*, которые могут проявляться в виде депрессивного настроения (подавленности, меланхолии, в отдельных случаях появление суицидальных мыслей); неустойчивого эмоционального состояния (резкие перепады настроения, низкий самоконтроль поведения); панических атак.

Третья группа включает *неврологические проявления* – это интенсивные головные боли (постоянные или в виде мигрени); нарушения терморегуляции (длительный субфебрилитет, пониженная температура менее 36, озноб при нормальной температуре тела); нарушения зрения (затуманенность зрения, светобоязнь); парестезии; нарушения обоняния и вкуса.

Четвертая группа объединяет симптомы, вызванные *нарушениями в дыхательной, пищеварительной, эндокринной и сердечно-сосудистой системах*.

Постковидный синдром и сердечно-сосудистая система

Особое клиническое значение постковидный синдром приобретает у пациентов с верифицированными ССЗ, которые ухудшают прогноз для таких больных по сравнению с пациентами без кардиологической патологии, в том числе за счёт увеличения обращаемости пациентов за медицинской помощью по поводу дестабилизации АД, прогрессирования ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и высокой летальности.

Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми симптомами при постковидном синдроме являются боль или стеснение в груди, сердцебиение, головокружение и

увеличение частоты сердечных сокращений в покое. Эти симптомы определяются как в группе госпитализированных пациентов, так и в группе негоспитализированных. Кроме того, не выявлено достоверной корреляции данных симптомов как проявлений вновь возникших или ранее имеющихся ССЗ до заболевания COVID-19 [33]. При изучении распространенности постковидного синдрома среди 2550 пациентов с помощью опроса в социальных сетях о сердечно-легочных симптомах сообщили 89% участников исследования [34].

Основная патофизиологическая связь между постковидным синдромом и поражением сердечно-сосудистой системой окончательно не установлена, но известно наличие нескольких сердечно-сосудистых синдромов, которые могут обуславливать сохранение симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) после острой стадии COVID-19. К ним относятся миокардиты [35], синдром постуральной ортостатической тахикардии [36], нарушения ритма сердца [37], перикардиты [38].

По данным обсервационного, ретроспективного исследования среди пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции в сравнении с контрольной группой в 3,5 раза чаще наблюдалось количество повторных госпитализаций и в 7,7 раз больше случаев смерти от всех причин [39]. В Шведском когортном исследовании у пациентов с перенесенным COVID-19 риск развития инсульта и острого инфаркта миокарда был достоверно выше по сравнению с группой контроля. Таким образом, авторы предположили, что COVID-19 является фактором риска острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, и данные состояния могут быть частью клинической картины COVID-19 [40].

Взаимосвязь постковидного синдрома и поражения ССС в виде миокардитов, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и дестабилизации артериального давления, которые в свою очередь увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности, частично может быть обусловлена нарушениями регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и кинин-калликреиновой системы (ККС). Известно, что основным путём проникновения SARS-CoV-2 в клетки является связь белка вирусного шипа S с мембраносвязанным рецепторным белком АПФ2, а высокие вирусные нагрузки могут привести к снижению АПФ2 на поверхности клеток. Имеются убедительные доказательства в поддержку подавления SARS-CoV-2 АПФ2 и/или выделения АПФ2 с клеточной поверхности [41]. С другой стороны, АПФ2 играет значимую роль в нормальной физиологии, а именно регуляции РААС. РААС необходима для длительного гомеостатического поддержания АД, водно-электролитного баланса и сердечной функции, в то же время, РААС участвует и в прогрессировании многочисленных вирусных инфекций и ССЗ [42]. АПФ2 играет ключевую роль в регуляции метаболизма как ангиотензина II, так и брадикинина, в связи с чем было высказано предположение, что основными механизмами развития поражения ССС при постковидном синдроме являются прямая вирус-опосредованная цитотоксичность, подавление рецепторов АПФ2, увеличение концентрации ангиотензина II, иммуноопосредованное воспаление, приводящие в результате к повреждению миокарда, перикарда, эндотелия сосудов [43].

Постковидный синдром и артериальная гипертензия

Нередко среди симптомов, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы, при постковидном синдроме наблюдаются дестабилизация АД, лабильное течение уже существующей АГ и случаи впервые диагностированной АГ.

Более трети пациентов с сохраняющимися симптомами после острой стадии COVID-19 имели в анамнезе сопутствующие заболевания [44]. Наиболее распространенными среди последних у значительной части пациентов были АГ, СД, сердечно-сосудистые и бронхо-легочные заболевания, ожирение [30, 45; 13]. АГ и СД были зарегистрированы у 35% и 26% пациентов с сохраняющимися симптомами после COVID-19, в то время как сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания у 16% и 9% из них, соответственно [46]. В китайском проспективном многоцентровом исследовании по оценке клинических характеристик и отдаленных проявлений после выздоровления пациентов с COVID-19 также было показано, что наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с постковидным синдромом были СД (54,55%) и АГ (34,78%) [47].

Испанские ученые проанализировали связь АГ и симптомов постковидного синдрома у ранее госпитализированных пациентов с COVID-19. Это исследование случай-контроль, в которое были включены пациенты с верифицированным диагнозом АГ, при этом пациенты с неконтролируемой АГ были исключены из анализа, а в качестве контроля были набраны госпитализированные пациенты с COVID-19 сопоставимые по возрасту и полу без существовавшей ранее АГ. В результате было выявлено, что у большей части пациентов с АГ было зарегистрировано ≥ 3 постковидных симптома по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД ($p = 0,023$) и количество постковидных симптомов в группе гипертоников было больше, чем в группе с нормальным давлением ($p = 0,012$). Наиболее распространенными симптомами были утомляемость, одышка в покое и одышка при физической нагрузке, головные боли. При этом никаких значимых различий в специфических постковидных симптомах не наблюдалось, за исключением более частого наличия мигреноподобной головной боли у пациентов с АГ. Однако известно, что АГ тесно коррелирует с наличием мигрени [48]. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что, возможно, у пациентов с АГ симптомы в рамках постковидного синдрома проявляются в большей степени, чем у нормотоников, но наличие АГ не было связано с каким-либо конкретным постковидным симптомом [49].

Патогенетические механизмы влияния COVID-19 на АД еще до конца не выяснены и требует дальнейшего изучения. Однако существуют данные, продемонстрировавшие положительную корреляцию между наличием АГ и тяжестью течения COVID-19. По данным итальянского исследования около 49% пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации, имели АГ [50]. Ведущую роль в этом взаимодействии относят к АПФ2, который воздействуя на уровень ангиотензина II, косвенно нивелирует негативные эффекты гиперактивации РААС [51]. Механизмы АПФ2, обеспечивающие снижение уровня ангиотензина II, заключается либо в расщеп-

плении предшественника ангиотензина II, что снижает его синтез в тканях, либо в прямом гидролизе ангиотензина II и снижении его уровня в плазме. Экспериментальные данные показали, что низкие уровни АПФ2 могут привести к повышенным уровням ангиотензина II и повышению уровня АД [52]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ2, который является транспортером для вируса в клетку-хозяина, приводит к снижению АПФ2 на поверхности клеток и протективному его действию на уровень ангиотензина II. С другой стороны, у многих пациентов с АГ исходно повышенный уровень ангиотензина II [53]. Этому могут способствовать фенотипические варианты белка АПФ2, которые являются предрасполагающими факторами развития АГ у данного индивида. Так, несколько полиморфизмов АПФ2 приводят к подавлению функции АПФ2 [54]. Следовательно, инфекция SARS-CoV-2 у этих людей может усиливать ранее существовавшие патологические уровни ангиотензина II, что приводит к дестабилизации АД, плохому контролю АГ и увеличивает риск инсульта и сердечной недостаточности [54]. Данные вирус-опосредованные механизмы влияют на течение АГ и при постковидном синдроме.

Дополнительными механизмами, приводящие к развитию АГ при COVID-19, могут выступать инфильтрация иммунными клетками кровеносных сосудов, почек, миокарда и нервной системы [55], а также развивающиеся эндотелиальная дисфункция за счет подавления выработки АПФ2 [56].

При анализе ретроспективных данных появлялись сообщения о регистрации случаев впервые возникшей АГ у нормотензивных пациентов в постковидном периоде. В ретроспективном когортном исследовании из 153 пациентов с подтвержденным COVID-19 впервые возникшая АГ наблюдалась у 18 пациентов (12%) в период после COVID-19 ($p < 0,001$), в то время как частота СД, ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких существенно не отличались между госпитализацией и периодом после COVID-19. Дебют АГ наблюдалась в среднем через $31,6 \pm 5,0$ дней ($p < 0,001$) после госпитализации. Кроме того, в настоящем исследовании было показано, что как систолическое ($120,9 \pm 7,2$ против $126,5 \pm 15,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$), так и диастолическое АД ($78,5 \pm 4,4$ против $81,8 \pm 7,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$) были значительно выше в период после COVID-19 через 31,6 дней наблюдения, чем при поступлении [57].

К кардиологическим проявлениям при постковидном синдроме помимо симптомов боли в груди, сердцебиения, перебоев в работе сердца, следует отнести и выраженную лабильность АД в виде гипертонических кризов, чередующихся с эпизодами гипотонии у пациентов с АГ.

Мнообразие симптомов при постковидном синдроме обусловлены поражением разных органов систем, включая дыхательную, нервную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, эндокринную, а также вовлечением в патологический процесс и вегетативной нервной системы [58]. Вегетативные нарушения в следствии перенесенной новой коронавирусной инфекции обусловлены недостаточностью или избыточной активностью симпатических или парасимпатических систем. Наблюдается широкий спектр клинических проявлений вегетативной дисфункции вследствие COVID-19, включая выраженную лабильность АД и ортостатическую гипотензию.

Вегетативная дисфункция была зарегистрирована у 63% пациентов после перенесенной инфекции COVID-19, после проведения стандартного тестирования вегетативной функции, скрининга вегетативных рефлексов и теста на терморегуляцию пота [59]. При ретроспективном анализе в другом исследовании через 6–8 месяцев после COVID-19 у 85% пациентов сохранялись остаточные вегетативные симптомы и больше половины пациентов (60%) не смогли вернуться к работе в этот период [60].

К другим проявлениям вегетативной дисфункции после COVID-19 можно отнести синдром ортостатической непереносимости. Синдром ортостатической непереносимости был описан у ряда пациентов, у которых наблюдалась постуральная гипотония или тахикардия в покое [58]. Симптомы ортостатической непереносимости представлены ортостатической гипотонией, вазовагальным обмороком и постуральной ортостатической тахикардией, которые возникают и сохраняются в течение длительного периода времени после COVID-19. Симптомы ортостатической непереносимости часто связаны с учащенным сердцебиением, одышкой и болью в груди, которые являются обычными симптомами, наблюдаемыми у пациентов с длительным COVID-19. Гиповолемия может также усугубить эти симптомы. Взаимосвязь между COVID-19 и тем, как она влияет на вегетативную нервную систему, до конца не изучена, но считается, что она связана с высвобождением воспалительных цитокинов, которое возникает в результате начальной симпатической активации, вызванной высвобождением провоспалительных цитокинов [61]. Связь COVID-19 с вегетативной дисфункцией может быть обусловлена непосредственно вирусной инфекцией. Описаны иммуноопосредованные неврологические синдромы после COVID-19. Кроме того, известно, что некоторые формы ортостатической гипотонии и постуральной ортостатической тахикардии связаны с аутоантителами, возможно, вызванными другими вирусами в прошлом, и это также может объяснить наличие данных состояний и случаев с COVID-19 [62].

Антигипертензивная терапия и постковидный синдром

В начале пандемии COVID-19 после установления факта непосредственного участия АПФ2 в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку появилась гипотеза, что повышенные уровни АПФ2 могут быть предиктором быстрой передачи SARS-CoV-2 и более тяжелого течения заболевания. Кроме того, остро встал вопрос о безопасности применения блокаторов РААС – ИАПФ и БРА – у пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, в особенности у пациентов с АГ. В настоящее время по данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований показано, что эти классы антигипертензивных препаратов как минимум не оказывают негативного влияния на заболеваемость, тяжесть течения, смертность, клинические исходы или неблагоприятный прогноз пациентов с COVID-19 [63]. Последние данные свидетельствуют о том, что ингибиторы РААС оказывают позитивное влияние в виде более низкой смертности и тяжести инфекции COVID-19 у пациентов с АГ. Таким образом, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, ИАПФ и БРА могут быть препаратами выбора для лечения

АГ в этой популяции [64]. В настоящее время исследований по изучению влияния применения блокаторов РААС у пациентов с постковидным синдромом нет. Учитывая накопленные положительные данные о применении ИАПФ и БРА у пациентов с АГ в острой стадии COVID-19, предполагать возможное негативное влияние данных препаратов у пациентов с постковидными симптомами нецелесообразно.

Ведение пациентов с АГ и постковидным синдромом

У пациентов с АГ и постковидным синдромом важен ежедневный регулярный контроль АД. Как было показано выше дисфункция вегетативной нервной системы является патогенетическим механизмом дестабилизации уровня АД и лабильного течения АГ при данном синдроме. Кроме того, симптомы нарушения общего самочувствия и неврологические симптомы постковидного синдрома в виде головной боли, головокружения, общей слабости схожи с клиническими проявлениями при повышении АД у пациентов с АГ. У лиц с нормальным уровнем АД также необходимо периодически измерять АД, а врачи должны быть осведомлены о потенциальном риске возникновения дебюта АГ в период после COVID-19, своевременно диагностировать данное заболевание и инициировать адекватное лечение.

Ортостатические симптомы, особенно связанные с гипотонией, в период течения постковидного синдрома важно иметь в виду и отслеживать у пациентов с АГ, так как они могут стать причиной необоснованной отмены постоянной антигипертензивной терапии. Наличие ортостатических нарушений при АГ требует динамического наблюдения и индивидуального подхода в коррекции антигипертензивной терапии.

При ведении пациентов с постковидным синдромом важно контролировать факторы риска, включая не только уровень АД, но и показатели липидного профиля, уровень глюкозы, контролировать вес, рекомендовать паци-

ентам мероприятия по изменению образа жизни, отказ от курения и алкоголя, модификацию физической активности и питания.

Осложнения

Постковидный синдром сам по себе является осложнением COVID-19, а вторичные осложнения, связанные с этим синдромом, в настоящее время плохо изучены. Для будущего понимания долгосрочных последствий постковидного синдрома требуются дальнейшие клинические наблюдения и исследования.

Прогноз

Прогноз этого нового клинического синдрома в настоящее время неизвестен, и, вероятно, он будет зависеть от тяжести проявления клинических симптомов, наличия сопутствующих заболеваний и эффективности лечения. Однако ограниченные опубликованные данные указывают на то, что большинство пациентов с постковидным синдромом имеют благоприятный прогноз без дальнейших осложнений или смертельных исходов [46].

Заключение

Пандемия COVID-19 мало вероятно, что закончится в обозримом будущем. Последствия коронавирусной инфекции в виде постковидного синдрома требуют дальнейшего изучения и глобального внимания клиницистов, ученых и системы здравоохранения в целом. Необходимы последующие исследования для выяснения патогенеза, клинического спектра и осложнений постковидного синдрома. Также необходимы маркеры, позволяющие быстро диагностировать постковидный синдром и отслеживать связанные с ним заболеваемость и прогноз. По мере появления новых данных, возможно, изменится само определение постковидного синдрома и наше понимание последствий COVID-19.

Список литературы:

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
3. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 5;18(5):2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
4. Fernández-de-Las-Peñas C., Florencio L.L., Gómez-Mayordomo V. et al. Proposed integrative model for post-COVID symptoms. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul-Aug;15(4):102159. Epub 2021 Jun 1. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.032>
5. Diaz Janet V. and Joan B. Soriano. A Delphi consensus to advance on a Clinical Case Definition for Post COVID-19 condition: A WHO protocol. (2021) <https://doi.org/10.21203/rs.3.pex-1480/v1>
6. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. http://WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
7. <https://www.who.int/srilanka/news/detail/16-10-2021-post-covid-19-condition>
8. Sivan M., Rayner C., Delaney B. Fresh evidence of the scale and scope of long covid. *BMJ*. 2021 Apr 1;373:n853. <https://doi.org/10.1136/bmj.n853>
9. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Apr;174(4):576-578. Epub 2020 Nov 11. <https://doi.org/10.7326/M20-5661>
10. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 30;2021.01.27.21250617. Update in: *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
11. Becker R.C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;31(3):587-594. Epub 2021 Jan 27. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>
12. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021 Oct;92:55-70. Epub 2021 Jun 16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
13. Salamanna F., Veronesi F., Martini L. et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 4;8:653516. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
14. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013-1022. Epub 2020 Aug 17. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
15. Taboada M., Cariñena A., Moreno E. et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect*. 2021 Apr;82(4):e31-e33. Epub 2020 Dec 26. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.022>
16. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):405-407. Epub 2020 Dec 3. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216377>
17. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. COVID19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 Mar;82(3):378-383. Epub 2021 Jan 12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
18. Dennis A., Wamil M., Alberts J. et al.; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>
19. Mohanty A., Kabi A., Mohanty A.P. et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Issues and Challenges: An Indian Perspective; *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020; 32(14):10-17
20. Mohanty A., Kabi A., Kumar S. et al. Role of rapid antigen test in the diagnosis of COVID19 in India. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 2020; 32(18):77-80. <https://doi.org/10.9734/jammmr/2020/v32i1830657>
21. Antonelli M., Pujol J.C., Spector T.D. et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2022;399:2263-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00941-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2)
22. Thompson E.J., Williams D.M., Walker A.J. et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv*. 2021. published online Jan 1. (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>

23. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. medRxiv. 2021. published online Jan 1. (preprint). <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>
24. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881–895. e20. Epub 2022 Jan 25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
25. Sigfrid L., Drake T.M., Pauley E. et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Sep;8:100186. Epub 2021 Aug 6. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100186>
26. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
27. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862–74. Epub 2013 Nov 15. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
28. Hamers L., Kox M., Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Apr;81(4):426–39.
29. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2128568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>
30. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–232. Epub 2021 Jan 8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
31. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021 Apr; 76(4):399–401. Epub 2020 Dec 3. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>
32. Chhipa V., Aleem A., Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>
33. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A. et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021 May;5:100025. Epub 2021 Jun 24. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>
34. Ziauddeen N., Gurdasani D., O'Hara M.E. et al. Characteristics of long covid: findings from a social media survey. medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.21.21253968>
35. Fu H., Zhang N., Zheng Y. et al. Risk stratification of cardiac sequelae detected using cardiac magnetic resonance in late convalescence at the six-month follow-up of recovered COVID-19 patients. *J Infect*. 2021 Jul;83(1):119–145. Epub 2021 Apr 19. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.016>
36. Raj S.R., Arnold A.C., Barboi A. et al. American Autonomic Society. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021 Jun;31(3):365–368. Epub 2021 Mar 19. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00798-2>
37. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Jun;594(7862):259–264. Epub 2021 Apr 22. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
38. Martinez M.W., Tucker A.M., Bloom O.J. et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. *JAMA Cardiol*. 2021 Jul 1;6(7):745–752. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0565>
39. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Thomas Maddox, Ben Humberstone, Sir Ian Diamond, Amitava Banerjee Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalization with coronavirus: a retrospective cohort study. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>
40. Katsoularis I., Fonseca-Rodriguez O., Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Published Online July 29, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5)
41. Sui Y., Li J., Venzon D.J. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Suppresses ACE2 and Type I Interferon Expression in Primary Cells From Macaque Lung Bronchoalveolar Lavage. *Front Immunol*. 2021 Jun 4;12:658428. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658428>
42. Ingraham N.E., Barakat A.G., Reikoff R. et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *Eur Respir J*. 2020 Jul 9;56(1):2000912. <https://doi.org/10.1183/13993003.00912-2020>
43. Cooper S.L., Boyle E., Jefferson S.R. et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 31;22(15):8255. <https://doi.org/10.3390/ijms22158255>
44. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 7;35(47):e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
45. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
46. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021 Aug;52(6):575–581. Epub 2021 May 4. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
47. Mohiuddin Chowdhury A.T.M., Karim M.R., Ali M.A. et al. Clinical Characteristics and the Long-Term Post-recovery Manifestations of the COVID-19 Patients-A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 17;8:663670. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.663670>
48. Wang Y.F., Wang S.J. Hypertension and Migraine: Time to Revisit the Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 Jul 16;25(9):58. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00976-x>
49. Fernández-de-Las-Peñas C., Torres-Macho J., Velasco-Arribas M. et al. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens*. 2022 Jun;36(6):582–584. Epub 2022 Feb 16. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00660-6>
50. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574–1581. Erratum in: *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2120. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
51. Bosso M., Thanaraj T.A., Abu-Farha M. et al. The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020 Jun 25;18:321–327. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.017>
52. Li J., Wang X., Chen J. et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):825–830. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Aug 1;5(8):968. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
53. Patel S., Rauf A., Khan H. et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017 Oct;94:317–325. Epub 2017 Jul 31. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
54. Devaux C.A., Rolain J.M., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun;53(3):425–435. Epub 2020 May 6. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
55. Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J. et al. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*. 2019 Aug;19(8):517–532. PMID: 30992524. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>
56. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021 Apr 30;128(9):1323–1326. Epub 2021 Mar 31. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>
57. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022;73(7):682–687. <https://doi.org/10.1177/00033197211053903>
58. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63–e67. Epub 2020 Nov 26. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
59. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):385–394. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8>
60. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69(2):205–211. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>
61. König M.F., Powell M., Staedtke V. et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest*. 2020;130(7):3345–7. <https://doi.org/10.1172/JCI139642>
62. DePace N.L., Colombo J. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Sep 30;1–16. doi: 10.1007/s11886-022-01786-2. Epub ahead of print.
63. Oz M., Lorke D.E., Kabbani N. A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the SARS-CoV-2 entry receptor. *Pharmacol Ther*. 2021;221:107750. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107750>
64. Nozari F., Hamidzadeh N. The Effects of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Patients with COVID-19 and Hypertension: A Mini-Review. *Int J Hypertens*. 2022 Jan 21;2022:5937802. <https://doi.org/10.1155/2022/5937802>



Оценка гемодинамической значимости стенозов почечных артерий при эндоваскулярном лечении резистентной вазоренальной артериальной гипертензии

*Эркенова А.М., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Определить значимость стеноза почечных артерий по данным различных методов оценки функциональной значимости и оценить безопасность и эффективность стентирования одностороннего стеноза почечных артерий через 6 месяцев и 1 год по данным офисного АД и СМАД.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациента с резистентной артериальной гипертензией и стенозом почечных артерий на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии, включающей диуретическое средство. После оценки степени стеноза ПА по данным количественной ангиографии и дополнительных методов оценки функциональной значимости стенозов ПА постстенотический градиент, (iFR, Pd/Pa, и FFR) пациентам было проведено стентирование ПА. Безопасность процедуры оценивалась по динамике креатинина и скорости клубочковой фильтрации (формула MDRD). Эффективность процедуры оценивалась по данным клинического измерения и суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

Результаты. По результатам количественной ангиографии пациенты были разделены на две группы: группа А – больные с субтотальным стенозом ПА (> 90%) и группа Б – больные с умеренным стенозом (60–90%), которым проводилась дополнительная оценка функциональной значимости стеноза. Непосредственный ангиографический результат в обеих группах был оптимальным (степень остаточного стеноза составляла не более 5%). В группе Б после имплантации стента в ПА отмечалось снижение уровня постстенотического градиента на 38 ± 10 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ФРК > 0,8 ($p < 0,0001$). iFR > 0,89, Pd/Pa > 0,9 ($p = 0,093$). В обеих группах отмечалось достоверно значимое снижение артериального давления в отдаленные сроки, по данным клинического измерения АД и СМАД.

Выводы. Измерение таких параметров, как постстенотический градиент и фракционный резерв, наиболее достоверно позволяют оценить гемодинамическую значимость стеноза ПА в сравнении с измерением iFR и Pd/Pa у больных с умеренным стенозом ПА. Стентирование ПА у больных с неконтролируемой резистентной АГ и тяжёлым поражением почечных артерий, а также умеренным стенозом, подтверждённым дополнительными методами оценки функциональной значимости стенозов, целесообразно рассматривать с целью усиления антигипертензивного эффекта.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, стеноз почечных артерий, ангиография почечных артерий, дополнительные методы оценки функциональной значимости стенозов почечных артерий, стентирование почечных артерий.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.11.2022

Для цитирования: Эркенова А.М., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Оценка гемодинамической значимости стенозов почечных артерий при эндоваскулярном лечении резистентной вазоренальной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2022;19(3):15-22. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-15-22>

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за связь:** Эркенова Асият Магомедовна, аспирант отдела гипертензии, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, Москва, 121552, Российская Федерация, Erkenovaa.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7694-1056>

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-1576-4877>

Assessment of hemodynamic significance of renal artery stenoses in endovascular treatment of resistant vasorenal arterial hypertension

*Asiyat M. Erkenova, Nikolay M. Danilov, Yuriy G. Matchin, Irina E. Chazova

E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Objective. To determine the significance of renal artery stenosis according to different methods of assessing the functional significance of stenosis and to evaluate the safety and efficacy of stenting of unilateral renal artery stenosis after 6 months and 1 year according to office BP and ABPM.

Materials and methods. The study included 44 patients with resistant arterial hypertension and renal artery stenosis (mean age 69 ± 11 years), while receiving multicomponent antihypertensive therapy, including diuretic. After assessing the degree of RA stenosis according to selective angiography and additional methods of assessing the functional significance of RA stenosis (iFR, Pd/Pa, translesional gradient and FFR) the patients underwent RA stenting. The safety of the procedure was assessed by creatinine and glomerular filtration rate dynamics (MDRD equation). The effectiveness of the procedure was study according to office blood pressure (BP) and ambulatory BP monitoring (ABPM).

Results. According to the results of angiography, the patients were divided into two groups: group A – patients with subtotal PA stenosis ($> 90\%$) and group B – patients with moderate stenosis ($60-90\%$), who underwent additional assessment of the functional significance of stenosis. The immediate angiographic result in both groups was optimal (the degree of residual stenosis was less than 5%). In group B, after stent implantation in the PA, there was a decrease of the translesional gradient by 38 ± 10 mm Hg ($p < 0,0001$), FFR $> 0,8$ ($p < 0,0001$). iFR $> 0,89$, Pd/Pa $> 0,9$ ($p = 0,093$). In both groups, there was a significantly significant reduction in arterial blood pressure at distant times, according to clinical BP measurement and ABPM.

Conclusion. The measurement of such parameters as translesional gradient and fractional reserve is the most reliable in assessing the hemodynamic significance of PA stenosis in comparison with iFR and Pd/Pa measurements in patients with moderate PA stenosis. PA stenting in patients with uncontrolled resistant AH and severe renal artery lesions, as well as moderate stenosis confirmed by additional methods of stenosis functional significance assessment is reasonable to consider in order to enhance the antihypertensive effect.

Key words. resistant arterial hypertension, renal artery stenosis, angiography, additional methods for assessing the functional significance of renal artery stenosis, renal artery stenting.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

For citation: Asiyat M. Erkenova, Nikolay M. Danilov, Yuriy G. Matchin, Irina E. Chazova. Assessment of hemodynamic significance of renal artery stenoses in endovascular treatment of resistant vasorenal arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2022;19(3):15-22 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-15-22>

Information about the authors:

Corresponding author: Asiyat M. Erkenova, postgraduate Of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology; 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, Erkenovaa.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7694-1056>

Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>

Yuriy G. Matchin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the laboratory of x-ray endovascular methods of diagnostics and treatment in outpatient settings, 2nd department of x-ray surgical methods of diagnostics and treatment, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1576-4877>

Введение

Несмотря на значительный прогресс медицины и возможности применения различных комбинаций антигипертензивных препаратов, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) остаётся актуальной проблемой современной кардиологии. На сегодняшний день термин «неконтролируемая АГ» подразумевает под собой все случаи подъёма уровня АД более 140/90 мм рт. ст. на фоне приема 2 и более антигипертензивных препаратов. Особыми случаями неконтролируемой АГ является резистентная и рефрактерная АГ [1].

Под резистентной артериальной гипертензией следует понимать те случаи, когда на фоне 3-х компонентной антигипертензивной терапии (АГТ) в максимально переносимых дозировках, включающей диуретическое средство, не удаётся достичь целевых значений артериального давления (АД). Распространённость резистентной АГ, по данным многочисленных исследований, варьирует от 10 до 20%. В одном из крупных перекрестных исследований были проанализированы данные более 470 тыс. человек с АГ, из них 12,8% соответствовали критериям резистентной АГ [2].

Причины развития резистентной артериальной гипертензии разнообразны; одной из часто встречающихся при-

чин является реноваскулярная АГ и составляет 2,5–20% пациентов среди больных с неконтролируемой резистентной АГ. Подавляющее большинство поражений почечных артерий (ПА), приводящих к развитию реноваскулярной АГ, обусловлено атеросклеротическим процессом, а также фиброзно-мышечной дисплазией и неспецифическим аортоартериитом [3].

В трех исследованиях сравнивалась баллонная ангиопластика ПА с медикаментозной терапией: EMMA (Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplasty) [4], Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis trial [5] и DRASTIC (the Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative) [6]. Результаты этих исследований показали, что у пациентов, перенёвших ангиопластику, наблюдалось незначительное снижение САД и ДАД 6,3 мм рт. ст. и 3,3 мм рт. ст., соответственно, ($p = 0,02/0,03$) в сравнении с пациентами, получавшими только медикаментозное лечение, при этом значительного изменения уровня креатинина продемонстрировано не было ни в одной из групп ($p = 0,06$) [4,5,6,7].

Позже были проведены более крупные исследования, которые сравнивали стентирование ПА в сочетании с медикаментозной терапией с группой пациентов, находившихся только на медикаментозной терапии, в исследование были включены больные с неконтролируемой АГ и сниженной функцией почек. В одно из таких исследований – STAR – было включено 76 пациентов, находящихся только на медикаментозном лечении и 64 пациента, отобранных для стентирования ПА совместно с медикаментозной терапией. По результатам данного исследования не было зарегистрировано никаких различий в улучшении функции почек и контроля цифр АД между двумя группами. Помимо этого, в группе стентирования ПА было зарегистрировано множество серьёзных осложнений [8].

По данным исследования ASTRAL (The Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions), в которое было включено 806 пациентов со стенотическим поражением ПА, также не было продемонстрировано преимуществ реваскуляризации ПА перед медикаментозной терапией в отношении снижения АД, функции почек, сердечно-сосудистых событий и смертности [9].

В исследовании CORAL (The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions), результаты которого были опубликованы в январе 2014 года, сравнивались результаты стентирования 459 пациентов с результатами медикаментозного лечения у 472 пациентов. Полученные результаты не продемонстрировали преимуществ в эффективности эндоваскулярной коррекции стеноза перед оптимальной медикаментозной терапией кроме незначительного снижения количества гипотензивных препаратов после реваскуляризации ПА ($p = 0,03$) [10].

Определённо, каждое из этих исследований имело свои ограничения, которые были подвержены критике. Они не включали пациентов с неконтролируемой АГ, а также часть стенозов ПА не достигала и 70% по диаметру. Например, в исследование CORAL включались пациенты со средним стенозом ПА 67%, причём оценка стеноза ПА проводилась лишь при помощи количественной ангиографии, а измерение градиента давления в ПА, как основание, подтверждающее гемодинамическую значимость стеноза, было удалено из критериев включения в начале исследования. В исследование ASTRAL не включались пациенты со

злокачественной или неконтролируемой АГ, и только 60% пациентов из всей группы включения имели стеноз ПА $> 70\%$, а для оценки степени стеноза ПА использовались только ультразвуковые методы исследования. Кроме того, пациенты в группе эндоваскулярного лечения ПА принимали меньше антигипертензивных препаратов, чем пациенты в группе только медикаментозной терапии (2,77 против 2,97, $p = 0,03$), что в целом затрудняет сравнение этих групп. В исследовании STAR значительная часть включённых в исследование больных (33%) имели стеноз от 50 до 70%, а у 19% больных стеноз ПА был даже $< 50\%$. Таким образом, практически у половины больных, принявших участие в исследовании, исходная гемодинамическая значимость стеноза ПА сомнительна [8,9,10].

Однако существует ряд небольших исследований, в которых критерии отбора были более жёсткими, в частности исследование HERCULES (Hypertension Evaluation by Remler and CalciUria Level Study), в которое было включено 202 пациента со стенозом ПА, участвовали пациенты только с гемодинамически значимым стенозом ПА и неконтролируемой АГ. Средний стеноз ПА у включённых в исследование пациентов составлял 81%. Среднее САД исходно составляло 162 мм рт. ст., а 70% пациентов получали три или более антигипертензивных препарата. Результаты данного исследования продемонстрировали хороший гипотензивный эффект после реваскуляризации ПА. [11]

В настоящее время вопрос о лечении больных с реноваскулярной АГ остаётся до конца не решённым, предпочтение отдаётся медикаментозной терапии. Показания к реваскуляризации ПА менее очевидны, а имеющиеся клинические рекомендации и результаты крупных исследований неоднозначны. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с целью чёткого отбора тех пациентов, которым реваскуляризация ПА принесёт пользу.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова». В период с 2020 по 2022 год в исследование были включены 64 пациента с резистентной АГ и наличием стеноза почечных артерий для решения вопроса о стентировании. Средний возраст пациентов, включённых в группу исследования составлял 69 ± 11 лет, из них 38 (59%) – мужчины. Все пациенты принимали три антигипертензивных препарата, включая диуретическое средство, в максимальных либо максимально переносимых дозах. Всем пациентам проводилась оценка АД по данным клинического измерения и суточного мониторинга АД (СМАД). На момент вступления в исследование среднее САД и ДАД, по данным клинического измерения, составляло 180 ± 20 мм рт. ст. и 96 ± 14 мм рт. ст., соответственно. У всех пациентов для оценки функции почек определялся уровень креатинина крови с последующим расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD; на момент вступления в исследование уровень креатинина составлял 114 ± 32 мкмоль/л, СКФ – 57 ± 21 мл/мин/1,73 м².

В исследование не включались пациенты с двусторонним стенозом ПА, острым коронарным синдромом или нестабильной стенокардией, с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (патология печени, онкологические заболевания).

ния, психические заболевания), также пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения менее чем 6-месячной давности. Также исключались пациенты с тяжёлой почечной недостаточностью, (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м². Необходимым условием для проведения ангиопластики со стентированием ПА являлось наличие у пациента резистентной АГ.

Клиническая характеристика и медикаментозная терапия пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 1.

Всем 64 больным с подтверждённым стенозом почечных артерий проводилась количественная ангиография почечных артерий. По данным количественной ангиографии пациенты были разделены на две группы: группа А – 22 (34%) – группа пациентов с субтотальным стенозом ПА (>90%), группа Б – 42 (66%) – пациенты с умеренным стенозом ПА (60-90%). Всем пациентам группы А было проведено стентирование ПА. Пациентам группы Б с целью оценки функциональной значимости стеноза проводилось измерение моментального резерва кровотока (iFR), Pd/Pa, ФРК и постстенотического градиента. Решение о стентировании ПА принималось в случае, если как минимум один из измеренных показателей отражал его гемодинамическую значимость: iFR < 0,89, Pd/Pa < 0,9, ФРК < 0,8 и постстенотический градиент > 10 мм рт. ст. В результате из исследования было исключено 20 пациентов, не продемонстрировавших функциональной значимости стеноза ПА по данным физиологических методов. Остальной части пациентов из группы Б (n = 22) было проведено стентирование ПА.

Таким образом, в исследование вошло 44 пациента с резистентной АГ и стенозом почечных артерий (рис. 1).

Ангиография почечных артерий проводилась левым радиальным или феморальным доступом. Первым этапом проводилась количественная оценка степени стеноза ПА, после чего определяли функциональную значимость стенозов ПА при помощи дополнительных методов. Путём одновременного измерения давления дистальнее стеноза и

в аорте определялся градиент АД. Далее ФРК-проводник подключали к интерфейсу рабочей станции, затем перед заведением в диагностический катетер проводили автоматическую калибровку. Следующим этапом датчик по направляющему катетеру позиционировали в устье правой или левой ПА и после промывания 0,9% раствором натрия хлорида проводили «нормализацию» кривой давления ФРК-проводника (сопоставление кривых давления, измеряемых в аорте на диагностическом катетере и на кончике ФРК-проводника). Далее этот датчик заводили дистальнее исследуемого почечного стеноза и после повторного промывания системы 0,9% раствором натрия хлорида производили измерение давления во время диастолы с автоматическим измерением моментального резерва кровотока (iFR). Измерение iFR выполняли трёхкратно и выбирали среднее арифметическое из 3 полученных данных. Затем таким же образом измерялось соотношение в дистальном сегменте почечной артерии к давлению в аорте на протяжении всего сердечного цикла (Pd/Pa). После этого в почечную артерию болюсно вводился раствор папаверина 40 мг с предварительным разведением до 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида. За конечный результат принимали минимально зарегистрированное значение ФРК, полученное при трёхкратном измерении. После принятия решения о стентировании имплантировались голометаллические стенты диаметром в зависимости от референсного диаметра почечной артерии (от 4,5 до 6 мм в диаметре). После чего повторно проводилась оценка функциональной значимости стеноза ПА.

После проведения стентирования ПА исходная медикаментозная антигипертензивная терапия не менялась. Через 6 месяцев и 1 год после стентирования оценивались: уровень АД по данным клинического измерения и СМАД, уровень креатинина крови и СКФ.

Статистика: статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному рас-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп и сопутствующей медикаментозной терапии
Table 1. Clinical characteristics of groups and concomitant drug therapy

Параметры	Группа А, n = 22	Группа Б, n = 22
	M ± SD	M ± SD
Возраст, лет	69 ± 11	71 ± 9
Женский пол, N (%)	8 (36,3%)	8 (36,3%)
Мужской пол	14 (63,7)	14 (63,7%)
Креатинин, мкмоль/л	124 ± 41	105 ± 29
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52 ± 19	63 ± 19
Ишемическая болезнь сердца	18 (81,8%)	20 (91%)
Сахарный диабет	10 (45,4%)	4 (18%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	15 (68%)	10 (45%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	8 (36,3%)	10 (45,4%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	14 (63,6%)	11 (50%)
β-адреноблокаторы	18 (81,8%)	17 (77%)
Блокаторы кальциевых каналов	10 (45,4%)	17 (77%)
Диуретики	22 (100%)	22 (100%)
Антагонисты альдостерона	4 (18%)	4 (18%)
Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов	1 (4,54%)	2 (9%)

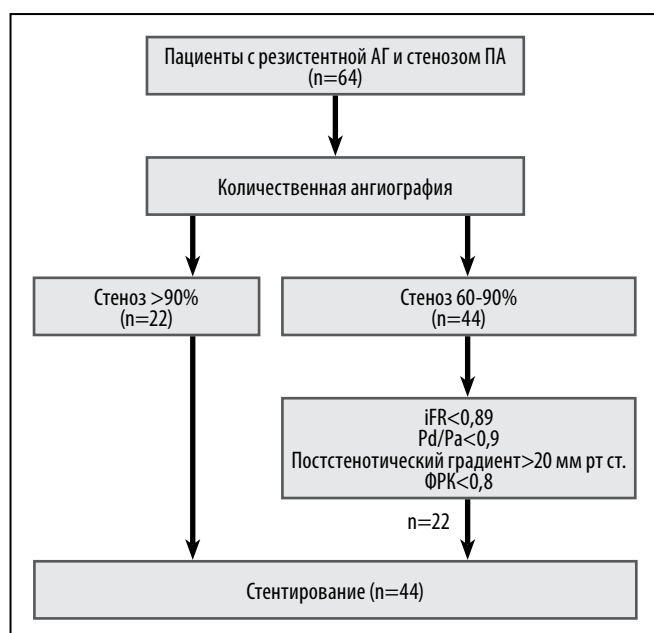


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Research design

пределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимым считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

У всех пациентов, подвергнутых эндоваскулярному лечению ПА, не было выявлено ни локальных (в месту пункции), ни общих осложнений.



Рисунок 2. А. Стеноз 80% в проксимальной трети правой почечной артерии.

Уровень iFR – 0,96, Pd/Pa – 0,97, ФРК – 0,7, постстенотический градиент – 42 мм рт.ст.

Б. Состояние после стентирования правой ПА.

Остаточная степень стеноза после стентирования 0%. Уровень iFR – 1,01, Pd/Pa – 0,98, ФРК – 0,95, постстенотический градиент – 0 мм рт.ст.

Figure 2. А. 80% stenosis in the proximal segment of the right renal artery.

iFR – 0,96, Pd/Pa – 0,97, FFR – 0,7, translesional gradient – 42 mm Hg

Б. Condition after stenting of the right RA.

The residual degree of stenosis after stenting was 0%. iFR – 1,01, Pd/Pa – 0,98, FFR – 0,95, translesional gradient – 0 mm Hg.

Также в течение 48-72 часов не было обнаружено достоверных признаков контрастиндуцированной нефропатии, уровень СКФ достоверно не снизился.

Остаточная степень стеноза ПА непосредственно после вмешательства составляла не более 5 % по диаметру, что было расценено как оптимальный результат стентирования в обеих группах. В группе Б дополнительно проводилась оценка функциональной значимости стеноза ПА при помощи измерения iFR, Pd/Pa, ФРК и постстенотического градиента. У 22 (100%) больных было зарегистрировано исходно значительное повышение уровня постстенотического градиента — 46 ± 10 мм рт. ст., после имплантации стента в ПА степень градиента в среднем составляла 8 ± 5 мм рт. ст. Таким образом, после стентирования постстенотический градиент снизился на 38 ± 10 мм рт. ст., что являлось статистически значимым ($p < 0,0001$). У 18 (81,8%) пациентов уровень ФРК исходно находился в диапазоне от 0,76 до 0,79 до стентирования ПА и у 100% больных составил цифру более 0,8 после имплантации стента ($p < 0,0001$) (рис. 2). У 7 (16,6%) пациентов до имплантации стента в ПА зарегистрирован уровень iFR $< 0,89$, при измерении после стентирования почечной артерии iFR $> 0,89$. Уровень Pd/Pa $< 0,9$ до имплантации стента в ПА, при повторном измерении – уровень Pd/Pa $> 0,9$ ($p = 0,093$).

Таким образом, достоверно изменились показатели постстенотического градиента и фракционного резерва кровотока, изменения значений iFR и Pd/Pa – статистически не значимы.

Данные, полученные при проведении оценки функциональной значимости стенозов ПА при помощи физиологических методов представлены в таблице 2.

В дальнейшем проводилась оценка эффективности стентирования ПА через 6 месяцев и через 1 год наблюдения. В группе А, по данным клинического измерения АД через 6 месяцев, отмечалось снижение уровня САД с 183 ± 15 мм рт. ст. до 136 ± 14 мм рт. ст., снижение уровня ДАД с 96 ± 14 мм рт. ст. до 74 ± 7 мм рт. ст.,

что являлось статистически значимым ($p < 0,001$) (рис. 3). Через 1 год по данным клинического измерения АД в группе А отмечалось достоверное снижение показателей САД до 138 ± 14 мм рт. ст. и ДАД до 75 ± 8 мм рт. ст. ($p = 0,002$). По результатам СМАД, через 6 месяцев отмечалось снижение среднесуточного САД с 163 ± 9 мм рт. ст. до 146 ± 6 мм рт. ст. ($p = 0,02$) и ДАД с 89 ± 11 мм рт. ст. до 74 ± 3 мм рт. ст. ($p = 0,03$), а через год снижение САД — до 135 ± 6 мм рт. ст. ($p = 0,04$) и ДАД — до 71 ± 3 мм рт. ст. ($p = 0,05$) от исходных показателей.

В группе Б по данным клинического измерения АД цифры САД снизились с 178 ± 23 мм рт. ст. до 134 ± 14 мм рт. ст. и ДАД снизилось с 92 ± 12 мм рт. ст. до 74 ± 10 мм рт. ст. спустя 6 месяцев после имплантации стента в ПА ($p < 0,001$). Результаты, полученные через 1 год наблюдения пациентов из группы Б, продемонстрировали снижение уровня САД и ДАД в сравнении с исходными показателями до 128 ± 33 и 76 ± 19 мм рт. ст., соответственно ($p < 0,001$) (рис. 5). По данным СМАД через 6 месяцев отмечалось снижение среднесуточного САД с 159 ± 9 мм рт. ст. до 143 ± 14 мм рт. ст. и ДАД с 86 ± 11 мм рт. ст. до 74 ± 3 мм рт. ст. ($p = 0,03$), а через 1 год — до 135 ± 6 мм рт. ст. ($p = 0,049$) и 72 ± 4 мм рт. ст. ($p = 0,04$), соответственно (рис. 6).

Через 6 месяцев в группе А целевого уровня АД достигли 15 (68%) человек, а через год — 14 (63%). В группе Б достижение целевого значения АД отмечалось у 20 (90,9%) пациентов через 6 месяцев, а через 1 год — у 19 пациентов (86%).

Значимого изменения уровня креатинина и СКФ выявлено не было ни в одной из групп. Средний показатель креатинина исходно, через 6 месяцев и через год составил 114 ± 32 мкмоль/л, 115 ± 30 мкмоль/л ($p = 0,3463$) и 105 ± 27 мкмоль/л ($p = 0,14$) соответственно. СКФ (по формуле MDRD) — исходно 57 ± 21 , через 6 мес ($p = 0,48$) и через год 61 ± 19 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,09$).

Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало безопасность и эффективность стентирования ПА у больных с неконтролируемой резистентной реноваскулярной АГ. Не было зарегистрировано ни одного осложнения со стороны почек, почечных артерий, места пункции, связанных непосредственно с проведённым вмешательством.

Несмотря на многочисленное количество проведённых ранее исследований, не продемонстрировавших эффективности стентирования ПА в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией (CORAL, ASTRAL, STAR),

нами были получены данные по эффективности стентирования ПА, которые сопоставимы с последними исследованиями (SPIRE, HERCULES). А именно был показан выраженный антигипертензивный эффект по данным клинического измерения АД в течение 1 года наблюдения после стентирования почечных артерий.

Исследование показало, что стентирование ПА привело к достоверному гипотензивному эффекту в отдалённом периоде как в группе с субтотальными стенозами ПА, так и в группе с умеренными стенозами ПА, подтверждёнными при помощи физиологических методов оценки функциональной значимости стенозов ПА. Это свидетельствует о том, что больным с тяжёлыми стенозами ПА, с неконтролируемой АГ на фоне трёхкомпонентной терапии целесообразно проведение стентирования ПА для усиления гипотензивного эффекта, а в группе больных с умеренными стенозами для решения вопроса о необходимости стентирования ПА необходимо подтверждение гемодинамической значимости стеноза не только при помощи количественной ангиографии, но и при помощи физиологических методов оценки, что позволяет добиться достоверного устойчивого гипотензивного эффекта в отдалённые сроки.

Заключение

Проведение стентирования ПА у больных с резистентной АГ с тяжёлыми и умеренными стенозами ПА, подтверждёнными при помощи дополнительных методов оценки функциональной значимости стенозов ПА приводит к выраженному антигипертензивному эффекту в отдалённом периоде. По результатам исследования, измерение таких параметров, как постстенотический градиент и фракционный резерв кровотока наиболее достоверно позволяют оценить гемодинамическую значимость стеноза ПА в сравнении с измерением iFR и Pd/Pa у больных с умеренным стенозом ПА. Проведение стентирования субтотальных стенозов ПА (> 90%) приводит к выраженному гипотензивному эффекту.

Проведение стентирования умеренных стенозов при наличии ФРК < 0,8, постстенотического градиента > 20 мм рт. ст. также приводит к достоверному снижению АД в отдалённом периоде.

Важно отметить, что стентирование ПА является дополнительным компонентом к уже назначенной многокомпонентной антигипертензивной терапией и, вероятно, не может рассматриваться как альтернатива оптимальной медикаментозной терапии.

Таблица 2. Оценка функциональной значимости стенозов ПА до и после вмешательства у больных в группе Б

Table 2. Assessment of functional significance of RA stenoses before and after intervention in patients in group B

Параметр	До вмешательства	После вмешательства	p
Моментальный резерв кровотока (iFR)	0,85-0,89 (n = 7, 32%) 0,89-0,96 (n = 15, 68%)	0,9-1 (n = 22, 100%).	p = 0,093
Pd/Pa	0,88-0,89 (n = 7, 32%) 0,9-1 (n = 15, 68%)	0,9-1 (n = 22, 100%).	p = 0,09
Постстенотический градиент	20-58 (n = 22, 100%)	0-14 (n = 22, 100%).	p < 0,0001
Фракционный резерв кровотока (ФРК)	0,76-0,78 (n = 18, 82%) 0,8-0,96 (n = 4, 18%)	0,8-0,99 (n = 22, 100%)	p < 0,0001

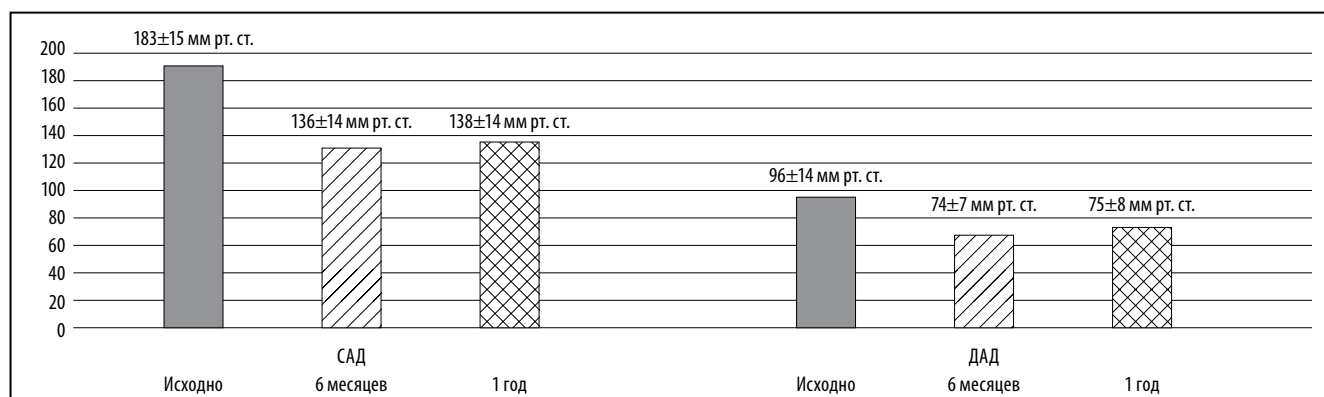


Рис. 3. Динамика САД и ДАД по данным клинического измерения в группе А (n=22) через 6 месяцев и 1 год после стентирования ПА в группе А.

Fig.3. Dynamics of SBP and DBP according to clinical measurement in group A (n=22) 6 months and 1 year after RA stenting.

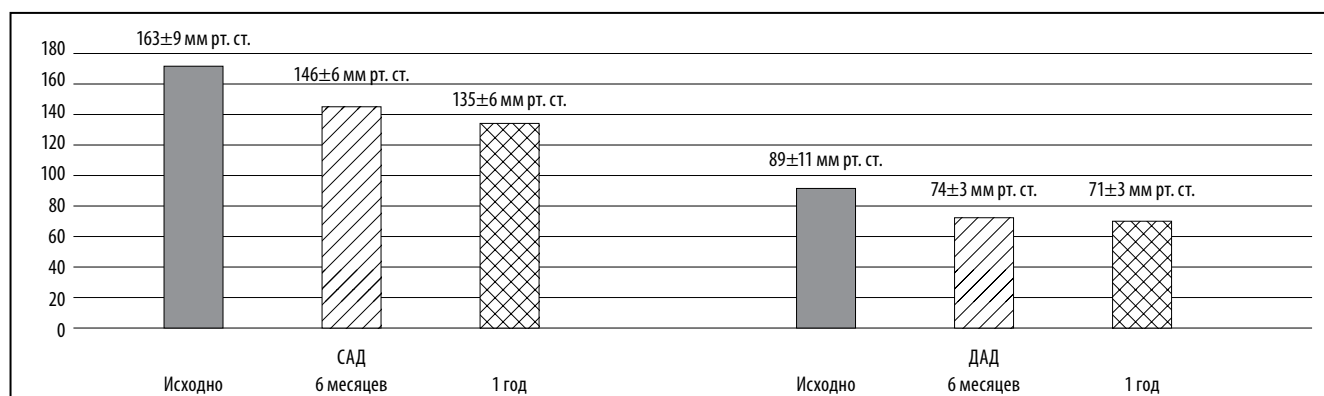


Рис. 4. Динамика САД и ДАД по данным СМАД в группе А (n=22) через 6 месяцев и 1 год после стентирования ПА в группе А.

Fig.4. Dynamics of SBP and DBP according to ABPM in group A (n=22) 6 months and 1 year after RA stenting in group A.

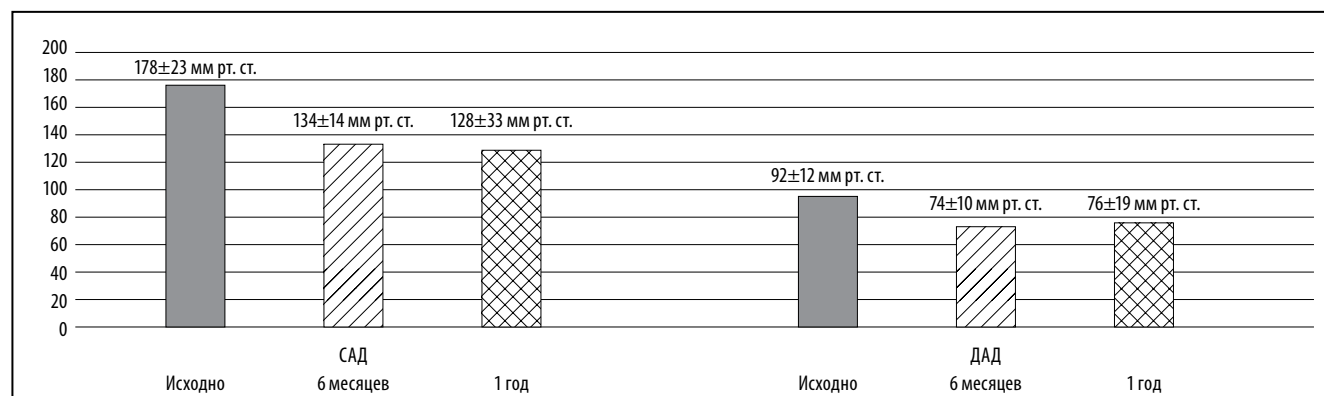


Рис.5. Динамика САД и ДАД по данным клинического измерения в группе А (n=22) через 6 месяцев и 1 год после стентирования ПА в группе Б.

Figure 5. Dynamics of SBP and DBP according to clinical measurement in group A (n = 22) 6 months and 1 year after RA stenting in group B.

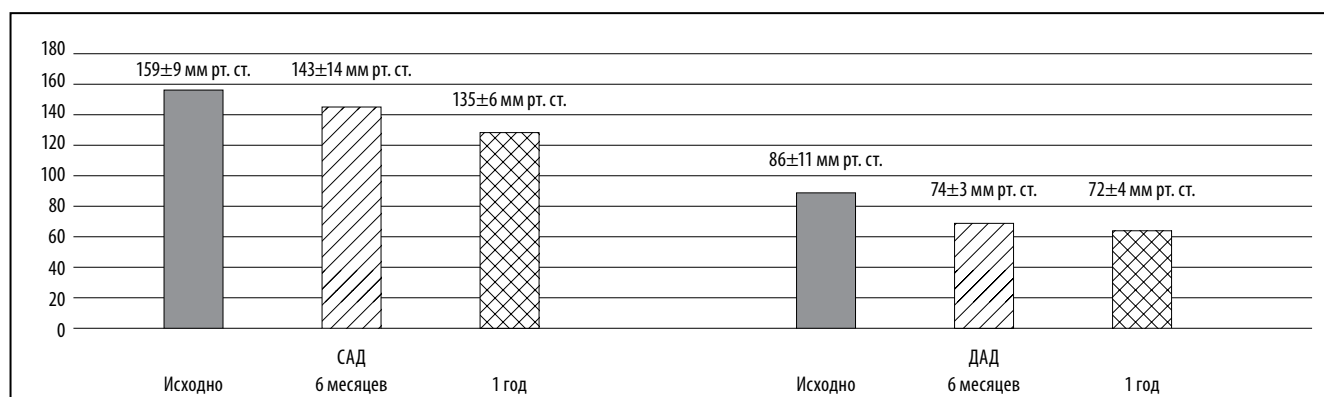


Рис. 6. Динамика САД и ДАД по данным СМАД в группе А (n=22) через 6 месяцев и 1 год после стентирования ПА в группе Б.

Fig.6. Dynamics of SBP and DBP according to ABPM in group A (n=22) 6 months and 1 year after RA stenting in group B.

Список литературы.

1. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А., Литвин А.Ю., Ощепкова Е.В., Фомин В.В., Чихладзе Н.М., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. Терапевтический архив. 2021; 93(9):1018-1029. [Aksenova A.V., Sivakova O.A., Blinova N.V., Danilov N.M., Elfimova E.M., Kisliak O.A., Litvin A.Y., Oshchepkova E.V., Fomin V.V., Chikhladze N.M., Shelkova G.V., Chazova I.E. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. Terapevticheskiy arkhiv. 2021; 93(9):1018-1029. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201007>
2. Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant and refractory hypertension: antihypertensive treatment. Canada J Cardiol 2015; 32(5):603–6. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.033>
3. Quirijn de Mast, Beutler J. Jaap The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systemic literature review. Journal of Hypertension 2009; 27(7):1333-1340. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328329bbf4>.
4. Plouin PF, Chatellier G, Darné B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: A randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension 1998; 31: 823-9. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.3.823>
5. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. J Hum Hypertens 1998; 12:329-35. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000599>
6. Van Jaarsveld B, Krijnen P, Bartelink A, et al. The Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative (DRASTIC) study: Rationale, design and inclusion data. J Hypertens Suppl 1998; 16:S21-7. PMID: 9856380
7. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. Nephrol Dial Transplant 2003;18:298-304. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.2.298>
8. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: A randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:840-848. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00119>
9. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; 361:1953-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>
10. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2014;370:13-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310753>
11. Jaff M. R., Bates M., Sullivan T., Popma J., Gao X., Zaugg M. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: Results from the HERCULES trial. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2012; 80(3), 343-350. <https://doi.org/10.1002/ccd.24449>



Клинические и рентгенологические аспекты реперфузионного отёка лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией

Данилов Н.М.¹, *Яровой С.Ю.¹, Елфимова Е.М.¹, Михайлова О.О.¹, Литвин А.Ю.^{1,2}, Данилушкин Ю.В.¹, Матчин Ю.Г.¹, Чазова И.Е.¹

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Изучить частоту клинических и рентгенологических проявлений реперфузионного отёка лёгких и сопоставить их с объёмом эндоваскулярного вмешательства после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий (ТЛА) у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. В исследование было включено 50 пациентов с ХТЭЛГ, которым был выполнен 1 этап ТЛА. Для профилактики тяжёлого реперфузионного отёка проводился учёт количества сегментарных артерий, планируемых к ангиопластике, определение Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), после вмешательства проводилась неинвазивная вентиляция лёгких в режиме Continuous positive airway pressure (CPAP) в течение 24 часов. Клинические проявления реперфузионного отёка оценивались через 1, 24, 48 и 72 часа после ТЛА. Рентгенологические признаки отёка рассматривались по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или рентгенографии органов грудной клетки.

Результаты. Ангиопластика была выполнена на 97 сегментарных, 6 долевыми лёгочных артериях, в т.ч. на 45 (46,4%) — при окклюзионном поражении. Количество артерий, подвергшихся ангиопластике, составило от 1 до 7 у каждого пациента, в среднем $1,9 \pm 1,4$, изменение pulmonary flow grade (ΔPFG) — $4,3 \pm 3,4$, PEPSI $58,4 \pm 51,0$, что превышало рекомендуемое значение 35,5. За 72-часовой период наблюдения 28 (56%) пациентов имели 1 степень отёка, реперфузионный отёк 2 степени наблюдался у 15 (30%), 3 степени — у 5 (10%), 4 степени — у 2 (4%) пациентов. Пациенты с отёком 2-4 степени имели более высокие значения исходной срДЛА ($p = 0,015$) и PEPSI ($p = 0,046$). Все проявления реперфузионного отёка 2-4 степени были купированы за счёт продлённого режима CPAP-терапии в течение 3 ± 2 дней. Ни один из пациентов не достиг 5 степени отёка, также не было зафиксировано летальных исходов. Клинические проявления реперфузионного повреждения отмечались у 25 (50%) больных, наибольшая их частота наблюдалась через 24 часа.

Заключение. Транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий является безопасным методом лечения неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией при соблюдении рекомендаций по профилактике реперфузионного отёка лёгких. CPAP-терапия позволяет успешно предотвращать и купировать развитие тяжёлых реперфузионных повреждений после ТЛА даже при превышении индекса риска реперфузионного отёка лёгких.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия, транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий, реперфузионный отёк лёгких, окклюзионное поражение лёгочных артерий.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2022

Для цитирования: Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Клинические и рентгенологические аспекты реперфузионного отёка лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Системные гипертензии. 2022;19(3):23-30. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-23-30>

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Яровой Сергей Юрьевич, к.м.н., мл. науч. сотр., отд. гипертонии, НИИ КК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация; doctorarovsky@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1982-3061

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., вед. науч. сотр., отд. гипертонии, НИИ КК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., ст. науч. сотр. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии НИИ КК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8(495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Михайлова Оксана Олеговна, к.м.н., науч. сотр. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии НИИ КК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., гл. науч. сотр. отд. гипертонии, рук. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии НИИ КК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»; проф. каф. поликли. терапии леч. фак. ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Данилушкин Юрий Владимирович, к.м.н., врач отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №2 НИИ КК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ; тел.: 8 (495) 414-69-83; e-mail: dan734@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9969-5372

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., зав. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №2, НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ; e-mail: yumatichin@gmail.com; 8 (495) 414-68-53, ORCID: 0000-0002-0200-852X

Чазова Ирина Евгеньевна, акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии, НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ; e-mail: c34h@yandex.ru; 8 (495) 414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Clinical and radiological aspects of reperfusion pulmonary edema after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Nikolay M. Danilov¹, *Sergey Yu. Yarovoy¹, Evgeniya M. Elfimova¹, Oksana O. Mikhailova¹, Alexandr Yu. Litvin^{1,2}, Yuriy V. Danilushkin¹, Yuriy G. Matchin¹, Irina E. Chazova¹

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center, 3d Cherepkovskaia, 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the frequency of clinical and radiological signs of reperfusion pulmonary edema and compare them with the volume of endovascular intervention after balloon pulmonary angioplasty (BPA) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods. The study included 50 patients with CTEPH, who underwent stage 1 PLA. To prevent severe reperfusion edema, the number of segmental arteries planned for angioplasty was taken into account, the Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI) was determined, and after the intervention, non-invasive ventilation was performed in the Continuous positive airway pressure (CPAP) mode for 24 hours. Clinical manifestations of reperfusion edema were assessed 1, 24, 48 and 72 hours after BPA. Radiological signs of edema were considered based on the results of multislice computed tomography (MSCT) or chest x-ray.

Results. Angioplasty was performed on 97 segmental, 6 lobar pulmonary arteries, incl. by 45 (46,4%) – with occlusive lesions. The number of arteries undergoing angioplasty ranged from 1 to 7 in each patient, on average 1.9 ± 1.4 , change in pulmonary flow grade (Δ PFPG) – 4.3 ± 3.4 , PEPSI 58.4 ± 51.0 , which exceeded the recommended value of 35.5. During the 72-hour observation period, 28 (56%) patients had grade 1 edema, grade 2 reperfusion edema was observed in 15 (30%), grade 3 – in 5 (10%), grade 4 – in 2 (4%) patients. Patients with grade 2-4 edema had higher baseline mPAP ($p = 0.015$) and PEPSI ($p = 0.046$). All manifestations of reperfusion edema of 2-4 degrees were stopped due to the prolonged regimen of CPAP therapy for 3 ± 2 days. None of the patients reached grade 5 edema, and there were no deaths. Clinical manifestations of reperfusion injury were observed in 25 (50%) patients, their highest frequency was observed after 24 hours

Conclusion. Balloon pulmonary angioplasty of the pulmonary arteries is a safe method for the treatment of inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, provided that recommendations for the prevention of reperfusion pulmonary edema are observed. CPAP therapy can successfully prevent and stop the development of severe reperfusion injuries after BPA even when the risk index for reperfusion pulmonary edema is exceeded.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary angioplasty, reperfusion pulmonary edema, occlusive lesion of the pulmonary arteries.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Nikolay M. Danilov, Sergey Yu. Yarovoy, Evgeniya M. Elfimova, Oksana O. Mikhailova, Alexandr Yu. Litvin, Yuriy V. Danilushkin, Yuriy G. Matchin, Irina E. Chazova. Clinical and radiological aspects of reperfusion pulmonary edema after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):23-30 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-23-30>

Information about the authors:

***Author responsible for correspondence: Sergey Yu. Yarovoy**, Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, 3d Cherepkovskaia, 15a, Moscow 121552, Russian Federation; doctoryarovoy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1982-3061>

Nikolay M. Danilov, Dr. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, ndanilov1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>

Evgeniya M. Elfimova, Cand. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, eelfimova@gmail.com, 8 (495) 414-65-43, <https://orcid.org/0000-0002-3140-5030>

Oksana O. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, 8 (495) 414-65-43, <https://orcid.org/0000-0002-3609-2504>

Alexandr Yu. Litvin, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology; Pirogov Russian National Research Medical University, 8 (495) 414-68-34, <https://orcid.org/0000-0001-5918-9969>

Yuriy V. Danilushkin, Cand. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, dan734@mail.ru; 8 (495) 414-69-83, <https://orcid.org/0000-0001-9969-5372>

Yuriy G. Matchin, Dr. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, yumatchin@gmail.com, 8 (495) 414-68-53, <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, c34h@yandex.ru, 8 (495) 414-61-33, <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия (ХТЭЛГ) – серьёзная патология, которая приводит к прогрессирующей дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. Нарастание лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в лёгочной артерии (ДЛА) происходит в результате обструктивных изменений в крупных и средних ветвях лёгочной артерии (ЛА) после перенесённой тромбоэмболии лёгочной артерии или тромбоза *in situ*, а также вторичной ангиопатии микроциркуляторного русла. Этот вариант прекапиллярной лёгочной гипертензии (ЛГ) является потенциально излечимым, поскольку у многих пациентов своевременное хирургическое и/или эндоваскулярное лечение позволяет устранить посттромботическое поражение в виде фиброзных плёнок и тяжёлой и восстановить кровоток в ЛА ещё до накопления необратимых изменений микроциркуляторного русла лёгких [1-3].

Транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий (ТЛА) позволяет снизить лёгочно-сосудистое сопротивление (ЛСС) на 49-66%, а также значительно уменьшить или нормализовать среднее ДЛА (срДЛА) [3-5]. В последних клинических рекомендациях Евразийской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов ТЛА получила класс рекомендаций IV. Её использование показано у пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ, а также в составе комбинированного подхода к лечению ХТЭЛГ [2,3]. Эндоваскулярное лечение проходит в несколько этапов (обычно от 2 до 10) [6], что обусловлено ограничениями в виде риска развития осложнений, прежде всего реперфузионного отёка лёгких. Факторами риска реперфузионного повреждения при ТЛА являются степень повышения ДЛА и ЛСС, количество открытых в результате процедуры сосудов, степень улучшения кровотока в сосуде. Развитие реперфузионного отёка происходит в течение 24-72 часов после эндоваскулярного вмешательства. Частота развития данного осложнения по данным разных авторов варьируется в зависимости от методики подсчёта, поскольку практически у всех пациентов после ТЛА имеет место реперфузионный синдром, однако степень выраженности его клинических и рентгенологических проявлений, необходимость в дополнительной респираторной и иной поддержке значительно различается. В исследовании Feinstein J. 2001 года частота данного осложнения составила 61% [7]. По данным японских авторов, первыми предложивших использование специального индекса риска реперфузионного отёка лёгких – Pulmonary

Edema Predictive Scoring Index (PEPSI) – частота тяжёлого реперфузионного отёка, требующего применения методов неинвазивной или инвазивной вентиляции лёгких, составила 6%, проявления отёка любой выраженности наблюдались в 37% случаев [8]. Среди других публикаций общая частота реперфузионного отёка составляет от 30 до 60% [9-14].

Целью настоящего исследования является изучение частоты клинических и рентгенологических проявлений реперфузионного отёка лёгких и сопоставление их с объёмом эндоваскулярного вмешательства после ТЛА у пациентов с ХТЭЛГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа была выполнена на базе отдела гипертонии и лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при научно-диспансерном отделе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол исследования соответствует требованиям локального этического комитета. Всеми пациентами были подписаны информированные согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных.

50 пациентов с подтверждённой ХТЭЛГ были включены в исследование на проспективной основе в 2021-2022 годах. Подтверждение диагноза было выполнено на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в соответствии с действующими рекомендациями Российского общества кардиологов и Евразийской ассоциации кардиологов. Решение о направлении пациента на ТЛА принималось мультидисциплинарной комиссией в составе сердечно-сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиолога. В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

- возраст более 18 лет;
- наличие хронических/ организованных тромбов/ эмболов в лёгочных артериях по данным инвазивной ангиопульмонографии, доступных для эндоваскулярного вмешательства;
- срДЛА > 25 мм рт. ст., давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 240 дин х сек/см⁵ в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС);

- невозможность выполнения операции тромбэндартерэктомии из лёгочной артерии по одной из следующих причин: высокий периоперационный риск при ЛСС > 1200 дин х сек/см⁵, недоступное поражение лёгочных артерий (в т.ч. дистальный тип поражения), тяжёлая дисфункция правого желудочка, тяжёлые и средней степени тяжести интерстициальные и обструктивные заболевания лёгких, сопутствующая выраженная дисфункция других органов на фоне хронической сердечной недостаточности, кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде, невозможность проведения искусственного кровообращения с циркуляторным арестом, отказ пациента от операции.

Критерии исключения:

- верифицированная ЛГ любой другой этиологии, кроме ХТЭЛГ;
- выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/час);

Таблица 1. Исходные клинические и гемодинамические параметры пациентов

Table 1. Patients' clinical and hemodynamic parameters at baseline

Пол	
• мужчины	29 (58%)
• женщины	21 (42%)
Возраст, лет	60,5 (51;70)
ФК	
• I	0 (0%)
• II	11 (22%)
• III	39 (78%)
• IV	0 (0%)
Т6МХ, м	405 ± 111
BNP, пг/мл	300,1 ± 203,5
СДЛА, мм рт. ст.	85,1 ± 25,6
срДЛА, мм рт. ст.	49,1 ± 11,4
ДПП, мм рт. ст.	9,7 ± 4,6
ДПЖ, мм рт. ст.	18,7 ± 14,3
SaO ₂ , мм рт. ст.	92,1 ± 7,2
SvO ₂ , мм рт. ст.	55,6 ± 9,1
СВ, л/мин	3,3 ± 1,1
СИ, л/мин/м ²	1,8 ± 0,6
ЛСС, дин х сек/см ⁵	1084,4 ± 440,9
ЛСС, ед. Вуда	13,6 ± 5,5

Примечание: ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий; ФК – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения; Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы; BNP – мозговой натрийуретический пептид; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; срДЛА – среднее давление в лёгочной артерии; ДПП – среднее давление в правом предсердии; ДПЖ – среднее давление в правом желудочке; SaO₂ – сатурация артериальной крови; SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – лёгочное сосудистое сопротивление.

Note: BPA – balloon pulmonary angioplasty; FC – functional class according to the classification of the World Health Organization; 6MWT – 6-minute walking test; BNP – brain natriuretic peptide; sPAP – systolic pulmonary artery pressure; mPAP – mean pulmonary artery pressure; RAP – mean right atrium pressure; RVP – mean right ventricle pressure; SaO₂ – the arterial blood saturation; SvO₂ – mixed venous blood saturation; CO – cardiac output; CI – cardiac index; PVR – pulmonary vascular resistance.

- тяжелые нарушения ритма сердца;
- указание на непереносимость рентгеноконтрастных препаратов или аллергическую реакцию на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе;
- давность последней острой тромбоэмболии лёгочной артерии – менее 3 месяцев;
- нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 месяца;
- острый воспалительный процесс любого происхождения;
- необходимость значительной коррекции поддерживающей диуретической или антикоагулянтной терапии в течение последних 3 месяцев;
- крайне тяжёлое состояние пациента, не позволяющее провести эндоваскулярное вмешательство.

В исследование было включено мужчин — 29 (58%), женщин – 21 (42%). Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 60,5 (51;70) лет. Все пациенты относились ко II или III функциональному классу (ФК) согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): II ФК – 11 пациентов (22%), III ФК – 39 пациентов (78%). Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 405 ± 111 метров. Уровень BNP при поступлении — 300,1 ± 203,5 пг/мл. Всем пациентам перед вмешательством проводилось инвазивное определение параметров гемодинамики: срДЛА 49,1 ± 11,4 мм рт. ст., ЛСС 1084,4 ± 440,9 дин х сек/см⁵, сердечный выброс (СВ) – 3,3 ± 1,1 л/мин. Более подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Измерение параметров гемодинамики проводилось с помощью КПОС согласно стандартному протоколу с использованием четырехканального катетера Свана-Ганца длиной 110 см диаметром 6F (Swan-Gantz CCO CEDV, Edwards Lifescience, Irvine, CA, США). При прямой манометрии определялись давление в правом предсердии (ДПП), давление в правом желудочке (ДПЖ), СДЛА а также давление заклинивания лёгочной артерии (ДЗЛА). Уровень SvO₂ измерялся в пробе крови из лёгочной артерии, а SaO₂ – по данным портативного пульсоксиметра на пальце руки. Величина СВ рассчитывалась с использованием непрямого метода Фика с дальнейшим определением сердечного индекса (СИ) и ЛСС.

Каждому из 50 пациентов был выполнен 1 этап ТЛА с баллонированием 1 или нескольких сегментарных артерий и их ветвей. Уточнение целевых поражений ЛА перед ТЛА проводилось с помощью селективной ангиопульмонографии. При выборе области для будущего вмешательства предпочтение отдавалось ветвям нижнедолевых лёгочных артерий. Такой выбор обусловлен лучшей перфузией в норме именно нижних отделов лёгких, что приводит к наибольшему влиянию обструкции нижнедолевых ветвей на формирование ХТЭЛГ, а восстановление кровотока в этой области потенциально гемодинамически более значимо [7,12,13]. Аналогично более предпочтительно выполнение ТЛА на сосудах правого лёгкого. Для выполнения ТЛА использовался аппарат Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды). По направляющему катетеру через пораженный участок проводился интракоронарный проводник, затем осуществлялась поэтапная дилатация пораженного участка. Объём вмешательства ограничивался объёмом введенного контрастного препарата – не более 500 мл.

Для снижения риска реперфузионного отёка во время каждого вмешательства определялась степень улучшения лёгочного кровотока Δ Pulmonary Flow Grade (Δ PFG) и рассчитывался индекс PEPSI с учётом значения ЛСС (pulmonary vascular resistance, PVR) в единицах Вуда по формуле: $PEPSI = \Delta PFG \times PVR$. Также в соответствии с клиническими рекомендациями Евразийской ассоциации кардиологов всем пациентам после ТЛА проводилась неинвазивная вентиляция лёгких в режиме Continuous positive airway pressure (CPAP) в течение 24 часов с помощью портативного аппарата независимо от наличия клинических проявлений отёка сразу после вмешательства. Баллонирование поражённой артерии выполнялось 2-мя или 3-мя баллонами разного диаметра (2,0-6,0 мм), с постепенным увеличением диаметра до баллона, соответствующего референсному диаметру артерии. После вмешательства проводился форсированный диурез и использовалось горизонтальное положение больного на контралатеральной стороне (на боку).

Рентгенологические признаки отёка оценивались по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или рентгенографии органов грудной клетки, выполненных в течение 72 часов после вмешательства. Обнаружение новых зон «матового стекла», консолидации в области вмешательства, выпота в плевральной полости рассматривалось как подтверждение реперфузионного поражения. Степень тяжести реперфузионного отёка определялась по модифицированной классификации, предложенной в 2013 году Inami T. et al. (табл. 2).

Таблица 2. Модифицированная классификация реперфузионного отёка лёгких

Table 2. Modified classification of reperfusion pulmonary edema

Степень реперфузионного отёка	Определение
1	отсутствуют рентгенологические признаки реперфузионного отёка
2	лёгкий реперфузионный отёк по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 1 сегмента лёгких), не требующий назначения дополнительной терапии или купируется при ингаляции O_2 1-2 л/мин
3	среднетяжёлый реперфузионный отёк по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 2-3 сегментов лёгких), требующий назначения O_2 до 5 л/мин на сутки и более, внутривенного введения фуросемида
4	среднетяжёлый или тяжёлый реперфузионный отёк по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 2 долей лёгких), требующий перевода пациента на неинвазивную вентиляцию лёгких
5	очень тяжёлый реперфузионный отёк по данным рентгенографии или МСКТ (обширный отёк, распространяющийся на оба лёгких), требующий перевода пациента на инвазивную вентиляцию лёгких

Клинические признаки реперфузионного отёка лёгких определялись через 1, 24, 48 и 72 часа после ТЛА. Как проявление отёка учитывались следующие симптомы: кашель, кровохарканье, хрипы при аускультации лёгких, снижение сатурации на 3% и более от исходного уровня, усиление одышки.

Статистический анализ данных проводился при помощи программы STATISTICA 12,5 (StatSoft, Россия). Для описательной статистики использованы средние значения и стандартное отклонение – $M \pm s$, а также медиана, 25% и 75% квартили – Me (Q1;Q3). Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. При сравнении показателей двух независимых групп использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Статистически достоверными признавались различия групп при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$).

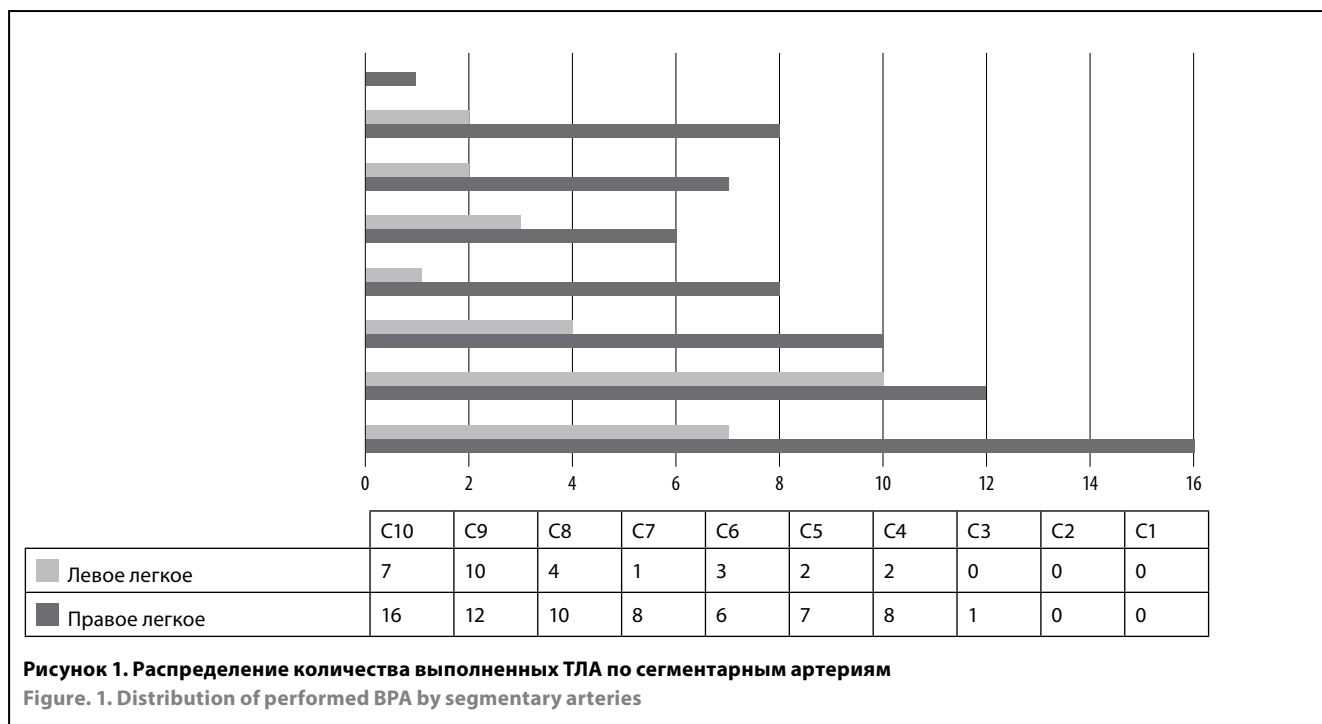
РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего баллонная ангиопластика была проведена на 97 сегментарных артериях, а также 6 долевых ЛА. В соответствии с тактикой выбора поражений преимущественно в правом лёгком и нижних отделах лёгких кровотоков был восстановлен в 68 сегментарных ветвях ЛА правого лёгкого и 31 сегментарной ветви ЛА левого лёгкого, в 77 сегментарных ветвях нижнедолевых ЛА обоих лёгких и 22 ветвях верхнедолевых, среднедолевых ЛА и ветвях ЛА язычковой доли. Ангиопластике подверглись 4 нижнедолевые артерии правого лёгкого, 1 нижнедолевая артерия левого лёгкого 1 среднедолевая артерия правого лёгкого. Распределение выполненных ТЛА по сегментарным артериям представлено на рисунке 1.

Количество баллонированных сегментарных артерий ТЛА у каждого пациента составило от 1 до 7, в среднем $1,9 \pm 1,4$, Δ PFG равнялся $4,3 \pm 3,4$, PEPSI – $58,4 \pm 51,0$. 45 (46,4%) сегментарных артерий, подвергшихся ангиопластике, имели окклюзионное поражение.

Клинические проявления реперфузионного отёка лёгких за 72-часовой период наблюдения были отмечены у 25 (50%) пациентов. Наибольшая частота случаев наблюдалась через 24 часа после вмешательства – 17 (34%), с дальнейшей тенденцией к частичному регрессированию симптомов – через 3 суток после ТЛА – только 9 (18%) пациентов имели признаки отёка (табл. 3). Самым частым проявлением реперфузионного повреждения стала десатурация – 24 (48%) пациентов, несколько реже были зафиксированы влажные хрипы в лёгких при аускультации и кашель – 10 (20%) и 8 (16%), соответственно. Кровохарканье и усиление одышки были отмечены только у 3 (6%) пациентов.

Появление новых зон «матового стекла» и консолидации по результатам МСКТ и рентгенографии органов грудной клетки определялось у 22 (44%) пациентов. Из включённых в исследование 50 пациентов у 17 (34%) были отмечены как клинические, так и рентгенологические признаки реперфузионного отёка лёгких, 8 (16%) пациентов демонстрировали только клинические признаки, 5 (10%) пациентов имели только рентгенологические признаки. 20 (40%) пациентов не имели ни клинических, ни рентгенологических признаков реперфузионного повреждения. Необходимо отметить, что согласно принятой классификации (табл. 2), к случаям реперфузионного отёка 1 степени были отнесены 8 пациентов с клиническими признаками и отсутствием рентгенологических признаков отёка и 20 пациентов без клинических и рентгенологических признаков. Случаи клинического реперфузионного отёка без рентгенологического подтверждения проявлялись только снижением сатурации на $\geq 3\%$ и в 5 случаях из 8 были зафиксированы через 1 час после ангиопластики, с восстановлением сатурации к следующей точке наблюдения (через 24 часа профилактической CPAP-терапии после вмешательства).



За время наблюдения не было зафиксировано случаев тяжёлого реперфузионного отёка (5 степени), потребовавших применения инвазивной вентиляции легких, а также случаев летального исхода как результата осложнений, связанных с эндоваскулярным вмешательством. Только 2 (4%) пациента имели 4 степень реперфузионного повреждения, 5 (10%) пациентов – 3 степень, и 15 (30%) – 2 степень. Все случаи отёка 2-4 степени были успешно купированы при продлении СРАР-терапии на 3 ± 2 дня. Распределение пациентов по степени тяжести реперфузионного поражения после вмешательства представлено на рисунке 2.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени реперфузионного отёка лёгких: 1) группа без рентгенологических проявлений – степень 1; 2) группа с рентгенологическими проявлениями различной выраженности – степени 2-4. Группа пациентов с реперфузионным отёком 2-4 степени имела статистически достоверно более высокие значения исходной срДЛА ($p = 0,015$) и PEPSI ($p = 0,046$), другие показатели достоверно не разли-

чались. На фоне проводимой продлённой СРАР-терапии в группе больных с отёком 2-4 степени было также отмечено отсутствие разницы между группами в сроках выписки после ТЛА. Сравнительная характеристика двух групп представлена в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на активное развитие ТЛА для лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в настоящее время в литературе мало крупных исследований об эффективности ангиопластики, и еще меньше исследований посвящены безопасности этого метода лечения. Наиболее частым и жизнеугрожающим (при тяжёлой степени) осложнением остаётся реперфузионный отёк лёгких, частота которого по данным разных исследователей серьезно отличается.

Реперфузионное повреждение лёгких после ТЛА в зоне вмешательства возникает у всех пациентов с ХТЭЛГ, получающих эндоваскулярное лечение. Это связано с особенностями строения стенки ветвей лёгочной артерии и их «неготовностью» к принятию высокого давления крови в условиях изменённой лёгочной гемодинамики при восстановлении кровотока после длительного периода его ограничения фиброзными и тромботическими массами. Однако ухудшение прогноза и необходимость дополнительной респираторной поддержки возникает только в случае достаточно значительного реперфузионного повреждения, в связи с чем японскими авторами в 2013 году были предложены меры по снижению риска отёка – поэтапное открытие пораженных артерий, избегание субокклюзионных и окклюзионных поражений, а также определение индекса риска реперфузионного отёка лёгких PEPSI, значение которого для достижения низкого риска отёка не должно превышать 35,5 [7].

Тем не менее всё более актуальным становится вопрос о возможности безопасной реваскуляризации большого числа артерий за 1 сессию, в том числе и открытие ок-

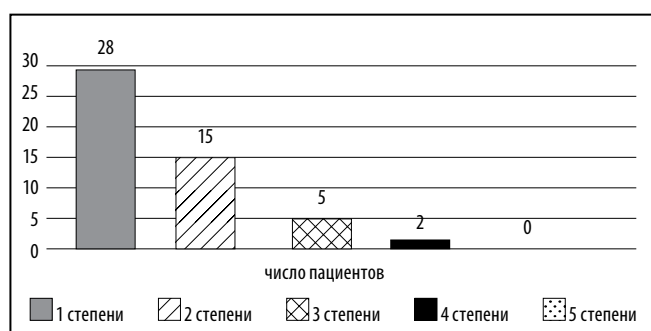


Рисунок 2. Распределение пациентов по степени тяжести реперфузионного отёка после ТЛА
Figure. 2. Distribution of patients by grade of reperfusion edema after BPA

Примечание: ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий.

Note: BPA – balloon pulmonary angioplasty;

клюзий ветвей ЛА. На базе нашего центра в 2020 году Данилушкиным Ю.В., Матчиным Ю. Г., Даниловым Н.М. и соавт. был получен патент на способ профилактики развития реперфузионного поражения ткани лёгкого с помощью неинвазивной вентиляции лёгких с постоянным

положительным давлением. Применение данного метода рутинно у всех больных после ТЛА в данном исследовании позволило исключить тяжелый реперфузионный отёк лёгких и значительно снизить частоту среднетяжелого отёка: реперфузионное поражение 5 степени – 0 (0%) случаев,

Таблица 3. Частота клинических проявлений реперфузионного отёка лёгких после ТЛА

Table 3. Frequency of clinical presentation of the reperfusion pulmonary edema after BPA

	Через 1 час	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 72 часа	Всего в течение 72 часов
кашель	2 (4%)	5 (10%)	6 (12%)	6 (12%)	8 (16%)
кровохарканье	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	3 (6%)
хрипы при аускультации лёгких	1 (2%)	6 (12%)	6 (12%)	7 (14%)	10 (20%)
снижение сатурации на 3% и более от исходного уровня	12 (24%)	15 (30%)	14 (28%)	8 (16%)	24 (48%)
усиление одышки	0 (0%)	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	3 (6%)
любые проявления реперфузионного отёка	12 (24%)	17 (34%)	16 (32%)	9 (18%)	25 (50%)

Таблица 4. Характеристика пациентов 1 и 2-4 степенью реперфузионного отёка лёгких после ТЛА

Table 4. Characteristics of patients with 1 and 2-4 grade of the reperfusion pulmonary edema after BPA

	1 степень реперфузионного отёка лёгких	2-4 степень реперфузионного отёка лёгких	p
Пол • мужчины • женщины	15 13	14 8	0,486
Возраст, лет	64 (54;73,5)	59 (42;67)	0,098
ФК • I • II • III • IV	0 7 18 0	0 4 21 0	0,055
Т6МХ, м	424 ± 118	377 ± 96	0,245
BNP, пг/мл	223,1 ± 183,6	365,9 ± 368,6	0,550
СДЛА, мм рт. ст.	80,6 ± 25,6	90,5 ± 25,2	0,117
срДЛА, мм рт. ст.	45,7 ± 12,8	52,7 ± 8,6	0,015*
ДПП, мм рт. ст.	8,6 ± 4,8	10,8 ± 4,1	0,212
ДПЖ, мм рт. ст.	18,5 ± 16,1	18,9 ± 12,6	0,563
SaO ₂ , мм рт. ст.	92,0 ± 9,4	92,3 ± 3,5	0,321
SvO ₂ , мм рт. ст.	58,6 ± 9,8	52,3 ± 7,0	0,086
СВ, л/мин	3,6 ± 1,3	3,1 ± 0,7	0,604
СИ, л/мин/м ²	2,0 ± 0,7	1,7 ± 0,4	0,230
ЛСС, дин х сек/см ⁵	922,4 ± 356,7	1266,6 ± 465,4	0,065
ЛСС, ед. Вуда	11,5 ± 4,5	15,8 ± 5,8	0,065
ΔPFG	4,7 ± 3,4	3,9 ± 3,5	0,379
PEPSI	54,8 ± 24,2	63,1 ± 21,4	0,046*
Количество сегментарных артерий, на которых была проведена ангиопластика	2,2 ± 1,7	1,7 ± 1,5	0,130
Количество дней до выписки	5,1 ± 2,8	6,0 ± 2,8	0,127

Примечание: ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий; ФК – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения; Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы; BNP – мозговой натрийуретический пептид; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; срДЛА – среднее давление в лёгочной артерии; ДПП – среднее давление в правом предсердии; ДПЖ – среднее давление в правом желудочке; SaO₂ – сатурация артериальной крови; SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – лёгочное сосудистое сопротивление; PFG – pulmonary flow grade; PEPSI – pulmonary edema predictive scoring index; * – p<0,05.

Note: BPA – balloon pulmonary angioplasty; FC – functional class according to the classification of the World Health Organization; 6MWT – 6-minute walking test; BNP – brain natriuretic peptide; sPAP – systolic pulmonary artery pressure; mPAP – mean pulmonary artery pressure; RAP – mean right atrium pressure; RVP – mean right ventricle pressure; SaO₂ – the arterial blood saturation; SvO₂ – mixed venous blood saturation; CO – cardiac output; CI – cardiac index; PVR – pulmonary vascular resistance; PFG – pulmonary flow grade; PEPSI – pulmonary edema predictive scoring index.

4 степени – 2 (4%) случая. Подобный подход обеспечивал возможность расширить объём вмешательства за 1 этап ТЛА – при достигнутой низкой частоте реперфузионных осложнений значение PEPSI в исследовании составило $58,4 \pm 51,0$, что значительно превышает рекомендованный ранее уровень в 35,5. Кроме того, 45 (46,4%) сегментарных артерий, подвергшихся ангиопластике, имели окклюзионное поражение, что тем не менее не привело к увеличению числа тяжёлых осложнений. В этих условиях основным ограничением объёма ТЛА становится количество использованного контрастного препарата – в данном исследовании оно не превышало 500 мл.

Необходимо заметить, что все проявления реперфузионного отёка 2-4 степени были успешно купированы за счёт продлённого режима СРАР-терапии в течение 3 ± 2

дней, а сроки выписки после ТЛА не отличались у пациентов с реперфузионным отёком 1 степени и пациентов с отёком 2-4 степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий является безопасным методом лечения неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией при соблюдении рекомендаций по профилактике реперфузионного отёка лёгких. СРАР-терапия позволяет успешно предотвращать и купировать развитие тяжёлых реперфузионных повреждений после ТЛА даже при превышении индекса риска реперфузионного отёка лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (part I). *Therapeutic archive*. 2016;88(9):90-101 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688990-101>
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020; (1): 78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020; (1): 78-122. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
3. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022;43(7):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac23>
4. Olsson K.M., Wiedenroth C.B., Kamp J.C. et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *European Respiratory Journal*. *Eur Respir J*. 2017 Jun 8;49(6):1602409. <https://doi.org/10.1183/13993003.02409-2016>
5. Brenot P. et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>
6. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангиопластика лёгочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 59-61. [Danilov N.M., Matchin Y.G., Chazova I.E. Balloon angioplasty of the pulmonary arteries in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Consilium Medicum*. 2016; 18(5):59-61 (in Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.5.59-61
7. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:725-736. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.009>
8. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10-13. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.10>
9. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748-755. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>
10. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756-762. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390>
11. Ejiri K, Ogawa A, Fuji S et al. Vascular Injury Is a Major Cause of Lung Injury After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005884. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005884>
12. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003318. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.115.003318>
13. Vela'zquez M, Albarra'n A, Herna'ndez I et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Observational Study in a Referral Unit*. *Rev Esp Cardiol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.02.020>
14. Ikeda N, Kubota S, Okazaki T et al. The predictors of complications in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;1-8. <https://doi.org/10.1002/ccd.28133>



Оценка распространенности поражения органов-мишеней на различных этапах кардиометаболического континуума. По данным исследования ЭССЕ РФ

*Жернакова Ю.В.¹, Азимова М.О.³, Железнова Е.А.¹, Трубачева И.А.², Кавешников В.А.², Серебрякова В.Н.², Яровая Е.Б.⁴, Рогоза А.Н.¹, Ощепкова Е.В.¹, Чазова И.Е.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, ул. Киевская, 111 а, г. Томск 634012, Российская Федерация;

³ГКБ №31; Адрес: ул. Лобачевского д. 42, стр. 1, Москва 119415, Российская Федерация;

⁴Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, Москва 119991, Российская Федерация;

Аннотация

Цель: оценка распространенности поражения органов-мишеней (ПОМ) на различных этапах кардиометаболического континуума, включая абдоминальное ожирение (АО) без метаболического синдрома (МС), МС и сахарный диабет (СД) 2 типа.

Материалы и методы: в настоящем исследовании представлен анализ данных выборки жителей г. Томска (1104 обследованных из взрослого неорганизованного населения 25–64 лет), выполненный в рамках проекта ЭССЕ РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). В анализ вошли наличие гипертрофии ЛЖ, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в общих сонных артериях (ОСА).

Результаты: ПОМ регистрировались уже среди лиц с изолированным АО (без МС), распространенность которых была статистически значимо выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Наиболее частым фенотипом ПОМ оказался атеросклероз ОСА, АСБ обнаруживались у 22% лиц с изолированным АО, у 33% пациентов с МС и у 35% пациентов с СД 2 типа, вторым по частоте оказалось нарушение структуры ЛЖ, ЛЖ была выявлена в 0,8%, 4,7% и 17,5% случаев, соответственно, реже всего встречалось снижение СКФ – у 1,37%, 3,7% и 6,7% пациентов, соответственно. Различия частоты ПОМ во всех группах оказались статистически значимыми ($p < 0,01$).

Выводы: таким образом, распространенность ПОМ, выявляемых уже на этапе изолированного АО прогрессивно увеличивалась от группы к группе, по мере продвижения по кардиометаболическому континууму.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, кардиометаболический континуум, поражение органов-мишеней.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2022

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Азимова М.О., Железнова Е.А., Трубачева И.А., Кавешников В.А., Серебрякова В.Н., Яровая Е.Б., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Оценка распространенности поражения органов-мишеней на различных этапах кардиометаболического континуума. По данным исследования ЭССЕ РФ. Системные гипертензии. 2022;19(3):31-39. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-31-39>

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК» им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России; адрес: ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495) 414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

Азимова Марина Олеговна, к.м.н., врач-кардиолог ГКБ №31; Адрес: ул. Лобачевского д. 42, стр. 1, Москва 119415, Российская Федерация; e-mail: marinaazimovaa@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

Железнова Екатерина Александровна, к.м.н., преподаватель кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; адрес: ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; e-mail: kati.zheleznova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9163-0582>

Трубачева Ирина Анатольевна, д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей, ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН; адрес: ул. Киевская, 111 а, г. Томск 634012, Российская Федерация; тел.: 8-3822-55-8410, e-mail: tia@cardio.tsu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

Кавешников Владимир Сергеевич, к.м.н., н.с. отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН; адрес: ул. Киевская, 111 а, г. Томск 634012, Российская Федерация; тел.: 8-3822-262518, E-mail: kave@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0211-4525>

Серебрякова Виктория Николаевна, к.м.н., с.н.с. отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей, ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН; адрес: ул. Киевская, 111 а, г. Томск 634012, Российская Федерация; тел.: 8-3822-26-0003, e-mail: vsk75@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9265-708X>

Яровая Елена Борисовна, д.ф.м.н., профессор кафедры теории вероятностей Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su, <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Рогоза Анатолий Николаевич, д.б.н., профессор, руководитель отделения функциональной диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; адрес: ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; e-mail: anrogoza@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0543-3089>

Ощепкова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, гл.н.с. отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; адрес: ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: 8(495) 414-66-63, e-mail: arthypab@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4534-9890>

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., академик РАН, руководитель отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; адрес: ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: 8(495) 415-52-05; e-mail: c34h@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Assessment of the prevalence of target organ damage at various stages of the cardiometabolic continuum. According to the ESSE RF study

Yuliya V. Zhernakova¹, Marina O. Azimova³, Ekaterina A. Zheleznova¹, Irina A. Trubacheva², Vladimir S. Kaveshnikov², Victoria N. Serebryakova², Elena B. Yarovaya⁴, Anatolij N. Rogoza¹, Elena V. Oshchepkova¹, Irina E. Chazova¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Research Institute of Cardiology, st. Kyiv, 111 a, Tomsk 634012, Russian Federation;

³City Clinical Hospital No. 31; Address: st. Lobachevsky d. 42, building 1, Moscow 119415, Russian Federation;

⁴Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation;

Abstract

Objective: to assess the prevalence of target organ damage (TOD) at various stages of the cardiometabolic continuum, including abdominal obesity (AO) without metabolic syndrome (MS), MS, and type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods: this study presents an analysis of data from a sample of residents of Tomsk (1,104 examined from an unorganized adult population of 25–64 years), performed within the framework of the ESSAY RF-2012 project (Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Regions of the Russian Federation). The analysis included the presence of LV hypertrophy (LVH), a decrease in glomerular filtration rate (GFR), an increase in the thickness of the intima-media complex (TIM), the presence of atherosclerotic plaques (ASP) in the common carotid arteries (CCA).

Results: TODs were already reported among individuals with isolated AO (without MS), whose prevalence was statistically significantly higher compared to those with normal body weight. Atherosclerosis of CCA turned out to be the most frequent TOD phenotype, ASP was detected in 22% of individuals with isolated AO, in 33% patients with MS and 35% patients with type 2 DM, the second most common was LVH, which was detected in 0.8%, 4.7% and 17.5% of cases, respectively, the least common was a decrease in GFR – in 1.37%, 3.7% and 6.7% of patients, respectively. Differences in the frequency of TOD in all groups were statistically significant ($p < 0.01$).

Conclusions: Thus, the prevalence of TODs detected already at the stage of isolated AO progressively increased from group to group, as they moved along the cardiometabolic continuum.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, arterial hypertension, abdominal obesity, cardiometabolic continuum, target organ damage

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Yuliya V. Zhernakova, Marina O. Azimova, Ekaterina A. Zheleznova, Irina A. Trubacheva, Vladimir S. Kaveshnikov, Victoria N. Serebryakova, Elena B. Yarovaya, Anatolij N. Rogoza, Elena V. Oshchepkova, Irina E. Chazova. Assessment of the prevalence of target organ damage at various stages of the cardiometabolic continuum. According to the ESSE RF study. Systemic Hypertension. 2022;19(3):31-39 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-31-39>

About authors:

***For correspondence: Yulia V. Zhernakova**, Dr. Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; tel: +7(495) 414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

Marina O. Azimova, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, City Clinical Hospital No. 31; Address: st. Lobachevsky d. 42, building 1, Moscow 119415, Russian Federation; e-mail: marinaazimovaa@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

Ekaterina A. Zheleznova, Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Cardiology with a Course in Interventional Methods of Diagnosis and Treatment, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: katia.zheleznova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9163-0582>

Irina A. Trubacheva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Population Cardiology with a group of scientific and medical information, patent science and international relations, Research Institute of Cardiology, st. Kyiv, 111 a, Tomsk 634012, Russian Federation; tel.: 8-3822-55-8410, e-mail: tia@cardio.tsu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

Vladimir S. Kaveshnikov, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Population Cardiology with a group of scientific and medical information, patent science and international relations, Research Institute of Cardiology, st. Kyiv, 111 a, Tomsk 634012, Russian Federation; tel.: 8-3822-262518, E-mail: kave@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0211-4525>

Victoria N. Serebryakova, Cand. Sci. (Med.), senior researcher departments of population cardiology with a group of scientific and medical information, patent science and international relations, Research Institute of Cardiology, st. Kyiv, 111 a, Tomsk 634012, Russian Federation; tel.: 8-3822-26-0003, e-mail: vsk75@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9265-708X>

Elena B. Yarovaya, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Department of Probability Theory, Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su, <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Anatolij N. Rogoza, Dr. Sci. (Biol.), prof., head of the department of functional diagnostics, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: anrogoza@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0543-3089>

Elena V. Oshchepkova, Dr. Sci. (Med.), prof., Chief Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; tel.: 8(495) 414-66-63, e-mail: arthylab@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4534-9890>

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; tel.: 8(495) 415-52-05; e-mail: c34h@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Эпидемиологические, клинические, экспериментальные исследования, проведенные в области сердечно-сосудистой медицины, сформировали наше представление об исключительной важности модифицируемых и немодифицируемых факторов риска (ФР) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В середине прошлого века распространенность сердечно-сосудистых заболеваний достигла разрушительного для общества уровня, вместе с этим было установлено, что основными факторами риска ССЗ являются курение, артериальная гипертония и высокий уровень холестерина [1]. Меры, направленные на борьбу с этими ФР, как на клиническом, так и на популяционном уровне, привели к тому, что смертность от ССЗ за прошедшие 50 лет сократилась примерно на 50% [2]. В качестве причин снижения смертности от ССЗ, помимо управления общеизвестными ФР, эксперты также называют более тщательный скрининг и внедрение новых медицинских технологий для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, распространение так называемого «западного» образа жизни с употреблением высококалорийных продуктов с низкой питательной ценностью в сочетании с малоподвижным образом жизни способствует появлению новых факторов риска, связанных с ожирением и патологической инсулинорезистентностью [3,4].

Таким образом, мозаика из модифицируемых ФР значительно менялась на протяжении последних 50 лет, с уменьшением влияния курения, гиперхолестеринемии и нелеченной гипертонии, с одной стороны, и высокой распространенностью ожирения, в частности абдоминальной его формы, особого типа дислипидемии, нарушений углеводного обмена и вторичной АГ, с другой стороны. Этот кластер ФР, объединенных патологической инсулинорезистентностью, обозначают термином «метаболический синдром».

Риск неблагоприятных последствий для здоровья существенно возрастает при наличии нескольких факторов риска, являющихся компонентами метаболического синдрома (МС), своевременное выявление которых помогает идентифицировать лиц с высоким риском развития ССЗ и сахарного диабета (СД) 2 типа, а также вовремя начать профилактические мероприятия по предупреждению поражения органов-мишеней и фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Неоднозначное отношение медицинской общественности к понятию метаболического синдрома отчасти связано с отсутствием унифицированных критериев его определения. В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных критериев диагностики МС (РМОАГ – Российское Медицинское Общество по лечению Артериальной Гипертонии, WHO – World Health Organization, EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance, NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, AACE – American Association of Clinical Endocrinologists, IDF – International Diabetes Federation, AHA/NHL – American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement).

В 2001 году NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) было принято определение МС, включающее несколько компонентов, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, при котором абдоминальное ожирение (АО) не является центральным маркером МС, а представлено наряду с другими факторами риска, такими как дислипидемия, АГ, инсулинорезистентность с нарушением толерантности к глюкозе или без нее, провоспалительное и протромботическое состояние [5]. Для постановки диагноза МС по мнению экспертов NCEP-ATP III достаточно наличие любых 3 критериев из нижеперечисленных: 1) объем талии более 102 см у мужчин, более 88 см у женщин, 2) уровень тригли-

церидов более 150 мг/дл (более 1,7 ммоль/л), 3) холестерин ЛПВП менее 40 мг/дл (менее 1 ммоль/л), 4) уровень артериального давления более 130/85 мм рт. ст., 5) гликемия натощак ≥ 100 мг/дл (5,5 ммоль/л). В 2005 году подобное определение было предложено АНА/ННБЛ (American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute) [6]. Однако по мнению российских экспертов ожирение является основным компонентом МС, избыток эктопического (паранефральный, перикардальный, печеночный и др.) и висцерального жира составляет его патофизиологическую основу и без сопутствующих метаболических факторов риска составляет начальный этап так называемого кардиометаболического континуума. Таким образом, МС представляет собой хроническое, прогрессирующее состояние, объединяющее кластер ФР, связанных общей патофизиологической основой и характеризующееся высоким риском развития, как СД 2 типа, так и ССЗ.

Вместе с этим, несмотря на явные доказательства связи ожирения с различными неблагоприятными последствиями для здоровья, включая ССЗ, это состояние всегда оставалось недооцененным врачами, кроме этого ожирение весьма разнородно. Более двух десятилетий назад было предположено, что люди, страдающие ожирением и избыточной массой тела, имеющие одинаковое количество жира в организме, тем не менее могут заметно отличаться по наличию ФР ССЗ [7]. С помощью визуализирующих методов обследования, таких как компьютерная томография, было обнаружено, что у лиц, страдающих ожирением, метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность (ИР), гипертриглицеридемия, уменьшение уровня ЛПВП, повышение уровня ЛПНП, аполипопротеина В были обусловлены избытком висцеральной жировой ткани, в то время как страдающие ожирением пациенты с «нормальным» метаболическим профилем характеризовались низким содержанием висцеральной жировой ткани [7]. Много лет спустя термин «метаболически здоровый пациент» был введен для описания пациентов с ожирением без компонентов МС [8,9]. Очевидно, что независимо от терминологии, используемой для описания такой метаболической разновидности ожирения, оно, в любом случае, представляет проблему для оценки риска ССЗ и лечения таких пациентов. Среди экспертов нет единого мнения относительно того, является ли метаболически здоровое ожирение самостоятельным явлением или представляет собой начальный этап метаболического континуума.

Таким образом, чрезвычайно важна ранняя стратификация лиц с высоким риском развития МС, СД 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Своевременно начатые мероприятия по профилактике развития МС у лиц с ожирением, а в случае уже имеющегося МС – по профилактике развития осложнений, предотвратят необратимое поражение органов-мишеней. Однако в настоящее время недостаточно изучено прогнозирование СС-риска у пациентов с предиабетом, не существует четких критериев, по наличию которых можно было бы разделить больных с изолированным ожирением и МС на группы с низким/ высоким риском развития поражения органов-мишеней и соответственно сердечно-сосудистых осложнений.

Целью данной работы явилась оценка распространенности поражения органов-мишеней на различных этапах кардиометаболического континуума, включая абдоминальное ожирение без МС, МС и СД 2 типа в неоргани-

зованной популяции 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск). Работа выполнена в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации).

Материалы и методы

Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск), входящего в состав Сибирского федерального округа. Одномоментное эпидемиологическое исследование было проведено в период с октября по декабрь 2012 г. Детали формирования выборки были опубликованы ранее [10].

Обследование населения по программе кардиологического скрининга проводили в утренние часы. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на его прохождение. Все измерения проводил персонал, владеющий эпидемиологическими методами исследования в кардиологии. Программа кардиологического скрининга включала опрос по стандартному опроснику, состоящему из 12 подразделов (модулей): социально-демографические данные респондента; пищевые привычки; физическая активность; курение; употребление алкоголя; здоровье, отношение к здоровью и качество жизни; сон; экономические условия и работа; стресс; тревога и депрессия, а также заболевания в анамнезе: стенокардия, инфаркт миокарда, АГ, СД и другие.

Измерение АД проводили с использованием автоматического измерителя давления М3 Expert фирмы Omron (Япония) на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интервалом 5 мин в положении сидя, в покое. В анализ включали среднее значение из 2 измерений. За критерий АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или АД $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии.

Измерения роста и массы тела производились с помощью ростомера с точностью до 1 см и напольных электронных медицинских весов с точностью до 100 г; обследуемый находился без обуви и верхней одежды. Ожирение определяли при величине индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², который рассчитывался по формуле: вес в кг/рост в м² (индекс Кетле). Также у обследуемых оценивали окружность талии (ОТ). Висцеральное ожирение определялось при ОТ равной или превышающей 80 см у женщин и 94 см у мужчин. Забор крови у обследуемого осуществлялся из вены локтевого сгиба, после 12 ч голодания. Лабораторные методы были строго стандартизованы и выполнены в клинической лаборатории ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (в настоящее время – ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по уровню креатинина с использованием формул MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

В анализ были включены следующие ФР ССЗ: общий холестерин (ОХС) $> 4,9$ ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, холестерин липопротеиновой высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин, триглицериды (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л, глюкоза плазмы натощак (ГПН) 5,6–6,9 ммоль/л, АГ. Наличие у пациента висцерального ожирения и 2-х из вышеперечисленных ФР являлось основанием для

диагностики у него метаболического синдрома (IDF, 2005; РМОАГ, 2013). Сахарный диабет устанавливали при гликемии натощак выше 7 ммоль/л или менее 7 ммоль/л на фоне сахароснижающей терапии. Мы использовали модель оценки гомеостаза для оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR) [11], которая была рассчитана с использованием следующей формулы: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Пациенты с $\text{НОМА-IR} > 5,3$ считались инсулинорезистентными, т.е. чей индекс ИР находился выше третьей квартили.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий проводилось на ультразвуковой системе *Samsung Medison MySono U6*. Использовали линейный датчик с частотой 7,5 МГц. Атеросклеротическая бляшка определялась как фокальное образование на внутренней стенке сосуда, выступающее в просвет более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса «интима-медиа», выступающее в просвет сосуда более чем на 1,5 мм. Сканирование проводилось в положении лежа на спине по стандартной методике в двух продольных и поперечном сечении. На предмет наличия АСБ билатерально исследовались проксимальный и дистальный сегменты общей сонной артерии (ОСА), бифуркация и экстракраниальный сегмент ВСА. Идентификацию артерий проводили в В-режиме в комбинации с цветным и/или импульсным Допплером. Для каждого сегмента величину сужения сосуда измеряли в поперечном сечении как степень уменьшения диаметра просвета в месте его максимального сужения. Для подтверждения стеноза $\geq 50\%$ дополнительно использовали импульсный Допплер. Критерием стенозирования считали прирост скорости трансстенозического потока по сравнению с постстенозическим ≥ 10 см/сек в бифуркации и ОСА и ≥ 20 см/сек – в ВСА. В количественный анализ включали величину наибольшего сужения из всех исследованных сегментов. Исследования выполнены одним оператором. Все измерения проводились в реальном времени в диастолу. Установки обработки изображения ультразвуковой системы были фиксированными. Глубина, угол сканирования и усиление регулировались в процессе для получения оптимальной визуализации бляшек и измерений.

Определение лодыжечно-плечевого индекса проводилось на аппарате *VaSera VS-1500* (Fukuda Denshi, Япония), по объективным организационным причинам, а также в силу наличия в некоторых случаях противопоказаний исследование выполнено у 1379 участников. Контроль качества записи сфигмограмм с акцентом на наличие артефактов, нарушений ритма и проводимости сердца привел к сокращению группы для анализа до 1348 человек. При исследовании на аппарате *VaSera VS-1500* обследуемому накладываются справа и слева на плечи и лодыжки 4 сфиг-

моманжеты, на запястья – электроды для ЭКГ, во втором межреберье слева от грудины – микрофон для регистрации ФКГ. Исследование проводится в тихой комнате после 10 мин отдыха. ЛПИ на аппарате *VaSera VS-1500* рассчитывается автоматически справа и слева (пЛПИ и лЛПИ) как отношение САД на правой/левой (соответственно) голени к среднему САД на плечах (если разница в уровне САД на плечах не превышает 10 мм рт. ст.) или к более высокому САД на плече (если разница выше 10 мм рт. ст.). Результаты тестирования прибора соответствуют стандартам Американского колледжа кардиологии/ Американской ассоциации кардиологов 2005 г. [12].

По результатам выполненного исследования с использованием пакета компьютерных программ «Microsoft Access» сформирована база данных «EsseMain.mbr», структура которой разработана специалистами ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ (в настоящее время – ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва).

Расчет статистических данных был проведен при помощи программного обеспечения STATISTICA 10.0 и SPSS 14.0.

Для описания концентрации параметров липидного состава и глюкозы в плазме крови, а также клинико-демографических параметров, как ИМТ и ОТ, в каждой из исследуемых групп приведены средние и стандартные отклонения, кроме уровня ТГ, которые представлены в виде медианы 25 и 75% квартили.

Шансом в каждой группе пациентов называлось вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для построения 95% доверительного интервала (ДИ) и точечной оценки отношения шансов (ОШ) применяли бинарную логистическую регрессионную модель. ОШ являлось статистически значимым, если ДИ 95% для ОШ не включал единицу. В исследовании представлены ОШ для одно- и многофакторных бинарных логистических регрессионных моделей.

Уровень зависимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,01.

Результаты исследования и их обсуждение

Структура обследованной выборки населения представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, выборка состояла из 1538 человек, из них был 641 мужчина и 897 женщин, что составило 42% и 58%, соответственно. По возрастным декадам обследованные мужчины распределились относительно равномерно, лица различных возрастных категорий представлены в исследовании примерно в равном соотношении, средний возраст мужчин составил 41,7 лет, тогда как среди женщин преобладали лица средней и старшей возрастных групп и средний возраст составил 58,3 года.

Таблица 1. Структура обследованной выборки населения в рамках исследования ЭССЕ РФ, Томск

Table 1. The structure of the surveyed sample of the population in the framework of the study ESSE RF, Tomsk

Возраст Пол	25-34		35-44		45-54		55-64		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	166	10,79	131	8,52	153	9,95	191	12,42	641	41,68
Женщины	174	11,31	161	10,47	261	16,97	301	19,57	897	58,32
Всего	340	22,11	292	18,99	414	26,92	492	31,99	1538	100

Для анализа все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы (табл. 2) в зависимости от наличия МС и СД 2 типа. 1-ю контрольную группу составили лица без ожирения, МС, АГ и СД, средний возраст в этой группе составил 32,5 года ($n = 356$). Во 2 группу вошли пациенты с висцеральным ожирением, но без МС (согласно определению МС допускалось наличие одного дополнительного фактора риска, в том числе АГ) и СД 2 типа, т.е. с так называемым метаболически здоровым ожирением (МЗО), средний возраст составил 41,8 лет ($n = 107$). В 3 группу вошли пациенты с МС ($n = 676$), средний возраст составил 51 год. И 4 группу составили пациенты с СД 2 типа ($n = 144$), средний возраст которых был равен 55,9 лет.

В таблице 2 представлена клиническая характеристика включенных в исследование респондентов.

Таким образом, в обследованной выборке АО было установлено у 927 человек, что составило 59%, в то же время ожирение, определенное по ИМТ ≥ 30 кг/м², имели только 29% респондентов. Не имели признаков абдоминального ожирения в выборке лишь 611 человек (41%). Среди лиц с АО 93% имели либо МС, либо СД 2 типа, таким образом, МЗО было выявлено только у 7%, что составило 107 человек. Распространенность МЗО, по данным различных исследований, колеблется от 10% до 40% [13]. Различия в распространенности МЗО могут объясняться отсутствием унифицированных критериев его определения. Так, среди лиц с ожирением, определенным по ИМТ, число пациентов, не имеющих метаболических нарушений, гораздо выше (20-40%), чем среди лиц с АО (10-15%), лежащим в основе МС. Респонденты, отвечающие критериям МС, в настоящем исследовании составили 676 чело-

век или 43%. И наконец, СД 2 был выявлен у 144 (9%) человек, надо отметить, что 10% пациентов с СД 2 не имели признаков АО.

Пациенты 1 группы, в соответствии с дизайном исследования, имели нормальные средние значения ОТ и ИМТ. ОТ и ИМТ у лиц с МЗО (2 группа) в среднем составили $28,5 \pm 4,5$ кг/м² и $93,5 \pm 9,6$ см, соответственно, оба параметра достоверно увеличивались от группы к группе (табл. 2), что сопровождалось прогрессирующим снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, по данным НОМА-IR, повышением уровня инсулина, гликемии, общего ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов (табл. 3). Средние значения тощаковой глюкозы, ХС ЛПНП и триглицеридов у лиц 1 и 2 группы достоверно друг от друга не отличались, тогда как средние значения инсулина и НОМА-IR были статистически значимо выше у лиц с МЗО (2 группа). Патологический индекс ИР имели 10,5% пациентов 1 группы, 28% — второй, 52% — третьей и 61% — четвертой, т.е. почти каждый третий в группе с МЗО имел патологический индекс инсулинорезистентности. Данные предыдущих исследований [14, 15] демонстрируют позитивную корреляционную связь между наличием нарушений чувствительности периферических тканей к инсулину и длительностью ожирения. СД 2 типа развивается после длительного периода ИР и сопутствующей ей системной ГИ, которая в начале носит компенсаторный характер и помогает поддерживать состояние эугликемии, затем, когда β -клеточная недостаточность поджелудочной железы прогрессирует, развивается гипергликемия, характерная для предиабета, и наконец цифры гликемии достигают пороговых значений, соответствующих СД, что сопровождается резким повышением риска сосудистых осложнений.

Таблица 2. Клиническая характеристика включенных в исследование респондентов ($n = 1238$)

Table 2. Clinical characteristics of the respondents included in the study ($n = 1238$)

	Количество человек		Средний возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см
	Абс.	%			
1 группа	356	23,1	$32,5 \pm 12,8$	$23,4 \pm 3,4$	$78,6 \pm 9,1$
2 группа	107	7,0	$42,1 \pm 10,1^*$	$28,5 \pm 4,5^*$	$93,5 \pm 9,6^*$
3 группа	676	43,0	$51,0 \pm 9,9^{**}$	$30,54 \pm 4,9^{**}$	$98,6 \pm 11,3^{**}$
4 группа	144	9,0	$55,9 \pm 8,0^{***}$	$32,3 \pm 5,5^{***}$	$102,5 \pm 13,2^{***}$

Примечание: * Достоверность различий между 1 и 2 группами ($p \leq 0,001$); ** Достоверность различий между 2 и 3 группами ($p \leq 0,001$)

*** Достоверность различий между 3 и 4 группами ($p \leq 0,001$)

Note: * Significance of differences between groups 1 and 2 ($p \leq 0,001$); ** Significance of differences between groups 2 and 3 ($p \leq 0,001$)

*** Significance of differences between groups 3 and 4 ($p \leq 0,001$)

Таблица 3. Лабораторные показатели на различных этапах кардиометаболического континуума

Table 3. Laboratory parameters at various stages of the cardiometabolic continuum

	НОМА-IR	Глюкоза тощаковая, ммоль/л	Инсулин, мкЕд/мл	ХС ЛПНП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
1 группа	$3,41 \pm 1,29$	$4,9 \pm 0,49$	$12,5 \pm 55,4$	$2,8 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,6$
2 группа	$4,01 \pm 1,23^*$	$5,01 \pm 0,37$	$18,0 \pm 54,9^*$	$2,6 \pm 0,37$	$1,1 \pm 0,4$
3 группа	$5,55 \pm 1,58^{**}$	$5,47 \pm 0,57^{**}$	$19,1 \pm 58,9^{**}$	$3,9 \pm 0,1^{**}$	$1,8 \pm 1,0^{**}$
4 группа	$7,12 \pm 3,88^{***}$	$8,4 \pm 3,09^{***}$	$19,5 \pm 67,5$	$4,1 \pm 1,1^{***}$	$2,3 \pm 1,9^{***}$

Примечание: * Достоверность различий между 1 и 2 группами ($p \leq 0,001$); ** Достоверность различий между 2 и 3 группами ($p \leq 0,001$)

*** Достоверность различий между 3 и 4 группами ($p \leq 0,001$)

Note: * Significance of differences between groups 1 and 2 ($p \leq 0,001$); ** Significance of differences between groups 2 and 3 ($p \leq 0,001$)

*** Significance of differences between groups 3 and 4 ($p \leq 0,001$)

Подтверждением того, что статус МЗО не является окончательным, а может прогрессировать и трансформироваться в МС и СД, являются исследования I. Achilike и соавт. [16], которые наблюдали когорту из 2368 человек (275 из которых имели МЗО – 11,6%) в среднем 7,8 лет, к этому моменту 47,6% пациентов с МЗО прогрессировали до МС. Исходные значения ИМТ, ОТ, а также степень набора веса за период наблюдения статистически значимо между группами не отличались, однако лица с метаболически здоровым ожирением, трансформировавшимся в МС, были исходно старше, имели больший объем висцеральной жировой ткани по данным МРТ и более низкие значения ХС ЛПВП. Эти данные согласуются с результатами исследования Soriguer и соавт., в котором 37% лиц с МЗО утратили метаболически здоровый статус после 6-летнего периода наблюдения [17].

АГ не является обязательным критерием МС, поэтому её наличие не исключалось у представителей 2 группы (лица с МЗО). При анализе распространенности АГ было установлено, что уже среди лиц с АО, не имеющих достаточного количества метаболических ФР, чтобы быть отнесенными к МС, АГ выявлялась в 28% случаев, среди пациентов с

МС АГ имели 75% больных и среди пациентов с СД – 92%. При анализе средних значений САД и ДАД было выявлено, что они также линейно увеличивались от группы к группе (табл. 4), однако статистически значимые различия САД и ДАД были выявлены только между 2 и 3, 3 и 4 группами.

Развивающаяся на фоне ИР компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), с одной стороны, позволяет поддерживать углеводный обмен в норме, а с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих к развитию ССЗ и их осложнений еще до формирования СД, к сожалению более 50% пациентов с СД 2 типа к моменту установления диагноза уже имеют так называемые макроваскулярные осложнения (атеросклеротическое поражение церебральных, коронарных и периферических артерий) [18,19]. Многочисленными исследованиями, в том числе проведенными в отделе гипертоний Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, установлено, что уже на стадии формирования МС более чем половина пациентов имеют поражения органов-мишеней [19,20,21], причем большинство экспертов считают, что выраженность ПОМ в большей степени ассоциирована со степенью ГИ, чем с наличием и степенью АГ.

В настоящем исследовании доля лиц с ПОМ среди пациентов с МС и СД была несколько ниже, чем в других опубликованных исследованиях, особенно в части поражения почек и сердца [22-24], что, по-видимому, объясняется методами исследования, примененными для диагностики ПОМ. Поражение почек оценивалось по СКФ, снижение которой не является ранним маркером, в отличие от микроальбуминурии, использовавшейся в большинстве исследований. Для оценки поражения сердца применялась ЭКГ с кодированием по миннесотскому коду; чувствительность этого метода для выявления гипертрофии ЛЖ, особенно у пациентов с ожирением, является довольно низкой. Вместе с тем в настоящем исследовании ПОМ регистрировались уже среди лиц с МЗО, распространенность которых была статистически значимо выше, чем среди лиц без АО (табл. 5). Наиболее частым фенотипом ПОМ оказался атеросклероз общих сонных артерий (ОСА), атеросклеротические бляшки обнаруживались у 22% лиц с изолированным АО, у 33% пациентов с МС и у 35% пациентов с СД 2 типа, вторым по частоте оказалось нарушение структуры ЛЖ, ГЛЖ была выявлена в 0,8%, 4,7% и 17,5% случаев, соответственно, реже всего встречалось снижение СКФ – у 1,37%, 3,7% и 6,7% пациентов, соответственно.

Таблица 5. Распространенность поражения органов мишеней на различных этапах кардиометаболического континуума

Table 5. Prevalence of target organ damage at different stages of the cardiometabolic continuum

	Снижение СКФ, %	ГЛЖ, %	Увеличение ТИМ, %	АСБ, %
1 группа	0	0,31	0	5,45
2 группа	1,37*	2,74*	12,3*	21,9*
3 группа	3,74**	4,73**	14,6**	33,4**
4 группа	6,67***	17,5***	30,0***	35,0***

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

* Достоверность различий между 1 и 2 группами ($p \leq 0,001$);

** Достоверность различий между 2 и 3 группами ($p \leq 0,001$);

*** Достоверность различий между 3 и 4 группами ($p \leq 0,001$)

Note: GFR – glomerular filtration rate, LVH – left ventricular hypertrophy, ABI – ankle-brachial index, IMT – intima-media complex thickness, ASP – atherosclerotic plaque.

* Significance of differences between groups 1 and 2 ($p \leq 0,001$);

** Significance of differences between groups 2 and 3 ($p \leq 0,001$);

*** Significance of differences between groups 3 and 4 ($p \leq 0,001$)

Таблица 6. Корреляционные связи между распространенностью ПОМ и некоторыми антропометрическими и метаболическими параметрами

Table 6. Correlations between the prevalence of POM and some anthropometric and metabolic parameters

	Снижение СКФ, %	ГЛЖ, %	Увеличение ЛПИ, %	Увеличение ТИМ, %	АСБ, %
ОТ, см	$r = 0,35$	$r = 0,31$	$r = 0,21$	$r = 0,18$	$r = 0,48$
ИМТ	$r = 0,29$	$r = 0,25$	$r = 0,25$		$r = 0,51$
НОМА-IR	$r = 0,38$	$r = 0,28$	$r = 0,16$	$r = 0,15$	$r = 0,23$
Инсулин	$r = 0,41$	$r = 0,31$			$r = 0,18$
Возраст	$r = 0,63$	$r = 0,57$	$r = 0,64$	$r = 0,55$	$r = 0,75$
ТГ			$r = 0,31$	$r = 0,25$	$r = 0,32$
ХС ЛПНП	$r = -0,25$	$r = 0,40$	$r = 0,40$	$r = 0,42$	$r = 0,39$
Глюкоза	$r = 0,18$			$r = 0,21$	$r = 0,16$
Креатинин		$r = 0,12$			

$P \leq 0,001$

Таким образом, распространенность ПОМ, выявляемых уже на этапе МЗО, прогрессивно увеличивалась от группы к группе. Различия частоты ПОМ во всех группах оказались статистически значимыми ($p < 0,01$). Единственный показатель, который не продемонстрировал статистических различий между группами, был ЛПИ.

Наличие атеросклеротического поражения сонных артерий, ГЛЖ и снижения функции почек у лиц 2 группы на фоне метаболически здорового ожирения свидетельствует в пользу того, что АО является независимым фактором риска раннего поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. В более ранних работах было показано [23,25,26], что у молодых людей ТИМ ОСА больше в тех случаях, когда имеют место такие компоненты МС, как ожирение и нарушения углеводного обмена (НТГ), и дальнейшее увеличение этого показателя наблюдается при увеличении количества компонентов МС. Вклад ожирения в формирование структурного ремоделирования сердца мало изучен и делает актуальным проведение дополнительных исследований в этом направлении. Распределение жира по андронидному типу (абдоминальное ожирение) определяется особенностями метаболизма, а ГИ, по-видимому, является одним из факторов риска гипертрофии миокарда [27,28]. АГ и ожирение взаимно усугубляют друг друга, создавая в конечном итоге смешанную нагрузку на миокард и сосуды. По данным исследований вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет около 5%, а у лиц с ожирением 30% [29]. Кроме того, ожирение – самостоятельный фактор риска необратимого ухудшения функции почек: рост ИМТ на 10% увеличивает вероятность стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза [30,31]. Избыток в крови инсулина, наблюдающийся у больных с ИР, непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов почечного тубулоинтерстиция, тем самым индуцируя процессы локального почечного фиброгенеза [32,33].

В настоящем исследовании была выявлена средней силы линейная взаимосвязь между уровнем инсулина, ОТ и распространенностью ГЛЖ по данным ЭКГ ($p < 0,001$), снижения функции почек ($p < 0,001$) и увеличения ТИМ ($p < 0,001$), наряду с наличием АСБ ($p = 0,001$), также были

обнаружены значимые корреляции между показателями, характеризующими ПОМ, и возрастом, ИМТ, а у пациентов 3 и 4 группы с уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак и креатинина плазмы крови (табл. 6). Взаимосвязь между ГЛЖ и ТИМ ОСА ($r = 0,24$, $p < 0,001$), ГЛЖ и СКФ ($r = 0,12$, $p = 0,001$), ТИМ и СКФ ($r = 0,03$, $p = 0,001$) была не столь значимой, но достоверной.

Заключение

Таким образом, основной проблемой на настоящий момент является отсутствие уникального биологического маркера, который бы отражал степень сердечно-сосудистого риска у пациентов на различных этапах кардиометаболического континуума, помимо общеизвестных ФР, особенно у лиц с начальными проявлениями. Поражение органов-мишеней, включая повышение толщины интимо-медиаляного сегмента сонных артерий, увеличение ригидности артериальной стенки, наличие АСБ, ГЛЖ может обуславливать резидуальный сердечно-сосудистый риск, который сохраняется даже после коррекции традиционных факторов риска, в связи с чем своевременное выявление данных патологических состояний способствует более точной оценке риска и более интенсивному контролю модифицируемых факторов.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Для оценки распространенности ПОМ использовались данные одномоментного, а не проспективного исследования, как того требует наблюдение за пациентом в рамках кардиометаболического континуума. В качестве критерия ожирения был выбран показатель ОТ, а не ИМТ, что может изменять идентификацию пациентов с метаболически здоровым ожирением. Тем не менее, наши результаты сходны с использованием альтернативных определений здорового метаболического фенотипа. Наше исследование также имеет значительные преимущества — ЭССЕ-РФ является большим и хорошо спланированным эпидемиологическим исследованием, предназначенным для изучения сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в российской популяции.

Литература

1. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health*. 2011; 32:5–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211>
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388–2398. <https://doi.org/10.1056/nejmsa053935>
3. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing Interventions to PROMOTE physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122: 406–441. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e3181e8edf1>
4. И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014; 10:4–12. [I.E. Chazova Chazova Yuliya Zhernakova Elena Oshchepkova S.A. Boytsov on Behalf of Study Pa Boytsov. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*, October 2014;10:4–12 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143–421. PMID: 12485966
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
7. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 497–511. <https://doi.org/10.1161/01.atv.10.4.497>
8. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, et al. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity* (Silver Spring). 2010; 18: 911–917. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.364>
9. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1617–1624. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1617>
10. Чазова И.Е., Трубаева И.А., Жернакова Ю.В. и соавт. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского Федерального Округа. Системные гипертензии. 2013;10(4):30–37. [Chazova I.E., Trubacheva I.A., Zhernakova Y.V., Oshchepkova E.V., Serebriakova V.N., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S. 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 Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/SG28979>
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419. <https://doi.org/10.1007/bf00280883>
12. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006 Apr;13(2):101–7. <https://doi.org/10.5551/jat.13.101>
13. van Vliet-Ostapchouk JV, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:9. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
14. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabakh GH, Sims EA, Poehlman ET2001. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 86:1020–1025. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7365>
15. Muscelli E, Camastra S, Gastaldelli A, Natali A, Masoni A, Pecori N, et al. Influence of duration of obesity on the insulin resistance of obese nondiabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:262–267. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800580>

16. Achille I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Feb;39(2):228-34. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.113>
17. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2318–2325. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4253>
18. The CardioMetabolic Health Alliance. Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *Journal of the American college of cardiology* 2015;66(9):1050-1067. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1328>
19. Ryden L, Grant P.G., Anker S.D., et.al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi108>
20. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дисс. д.м.н., М., 2012. [Zhernakova Yu.V. Clinical characteristics of various variants of the course of the metabolic syndrome and the possibility of the effect of antihypertensive therapy on the level of blood pressure, the state of carbohydrate and lipid metabolism and the severity of obesity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Diss. Doctor of Medical Sciences, M., 2012. (in Russ.)].
21. Шарипова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дисс. д.м.н., М., 2009. [Sharipova G.M. Features of target organ damage in patients with arterial hypertension depending on the presence and absence of metabolic syndrome. Diss. Doctor of Medical Sciences, M., 2009. (in Russ.)].
22. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens*. 2007b Oct;21(10):795-801. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002232>
23. Hank Juo S., Lin H., Rundek T., Sabala E. et al. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study. *Stroke*. 2004;35(10):2243-2247. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000142132.20442.d8>
24. Hoffmann IS, Jimenez E, Cubeddu LX. Urinary albumin excretion in lean, overweight and obese glucose tolerant individuals: its relationship with dyslipidaemia, hyperinsulinaemia and blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2001 Jun;15(6):407-412. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001193>
25. Heiss G, Sharret A.R., Barnes R., Chambless L.E., Szklo M., Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134(3):250-256. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116078>
26. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87-92. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000196964.24024.ea>
27. Зимин Ю.В., Родоманченко Т.В., Бойко Т.А., Федосеева А.В. Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью, связь массы миокарда ЛЖ сердца с гиперсекрецией инсулина. *Кардиология* 1998;4:9-13. [Zimin Yu.V., Rodomanchenko T.V., Boyko T.A., Fedoseyeva A.V. Clinical and hemodynamic characteristics of hypertension associated with insulin resistance, relationship between LV myocardial mass and insulin hypersecretion. *Cardiology* 1998;4:9-13. (in Russ.)].
28. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–689. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.683>
29. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of clinical syndrome *Am.J.Med.Sci*. 2001; 32:225-236. <https://doi.org/10.1097/00000441-200104000-00003>
30. Chang Y, Yoo T, Ryu S et al. Abdominal obesity, systolic blood pressure and MAU in normotensive and euglycemic Korean men. *Int. Obes (Lond)*; 2006; 30(5):800-804. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803210>
31. Cbagnac A., Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Renal Physio*. 2000 May;278(5):F817-F822. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.5.f817>
32. Cirillo M., Senigalliesi L., Laurenzi M. et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults; relations of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels and smoking The GUBBIO Population Study. *Arch. Intern. Med*. 1998; 158(17):1933-1939. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.17.1933>
33. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004;140(3):167-74. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007>



Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению

Михайлова О.О.¹, Гогиберидзе К.О.¹, Елфимова Е.М.¹, Литвин А.Ю.^{1,2}, Чазова И.Е.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация;

Аннотация

Достижение целевых цифр артериального давления (АД) является основной целью при лечении артериальной гипертензии (АГ), поскольку ведет к снижению сердечно-сосудистого риска. Известно, что должный контроль уровня АД достигается менее чем в половине процентов случаев. Кроме того, в популяции пациентов с АГ есть фенотипы, при которых уровень АД особенно трудно контролировать, что еще более повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. В частности, речь идет о так называемой неконтролируемой АГ, а именно – ее резистентной (РАГ) и рефрактерной (РФГ) формах течения.

Недавние результаты исследований свидетельствуют о том, что РАГ может быть связана с изменениями в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, в то время как РФГ, по-видимому, более тесно связана с симпатической гиперактивацией. Эти патофизиологические механизмы также активируются у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Поэтому неудивительно, что распространенность СОАС у пациентов с РАГ и РФГ очень высока, а лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях (ПАП-терапия) позволяет клинически значимо снизить уровень артериального давления у пациентов обеих групп. Последнее позволяет рассматривать ПАП-терапию как дополнительное средство достижения целевого уровня АД у пациентов с неконтролируемой АГ и СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, неконтролируемая артериальная гипертензия, ПАП-терапия

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2022

Для цитирования: Михайлова О.О., Гогиберидзе К.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению. Системные гипертензии. 2022;19(3):41-47.

<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-41-47>

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Михайлова Оксана Олеговна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-65-43, e-mail: ox.mik@mail.ru, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Гогиберидзе Кристина Олеговна, ординатор отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-60-03; ORCID: 0000-0001-9623-9187

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., главный научный сотрудник отдела гипертензии, руководитель лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ; профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, профессор, д.м.н., руководитель отдела гипертензии, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-83-62, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach

*Oksana O. Mikhailova¹, Kristina O. Gogiberidze¹, Evgeniya M. Elfimova¹, Alexandr Yu. Litvin^{1,2}, Irina E. Chazova¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

Abstract

The main goal in the arterial hypertension (AH) management is the target blood pressure (BP) achievement, as it leads to the cardiovascular risk reduction. At the same time, proper BP is achieved less than in 50% of all cases. In addition, there are two types of truly uncontrolled AH in population, such as resistant (RAH) and refractory (RFH) AH.

Recent research suggests that RAH may be associated with changes in the renin-angiotensin-aldosterone system, while RFH appears to be more closely associated with sympathetic hyperactivation. These pathophysiological mechanisms are also active in patients with obstructive sleep apnea (OSA). Therefore, the prevalence of OSA in patients with RAH and RFH is very high, and treatment with continuous positive airway pressure (PAP-therapy) can reduce BP levels in such patients. The latter allows us to consider PAP-therapy as an additional method for the target BP achievement in patients with uncontrolled AH and OSA.

Key words: obstructive sleep apnea, uncontrolled arterial hypertension, PAP-therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Oksana O. Mikhailova, Кристина О. Gogiberidze, Evgeniya M. Elfimova, Александр Ю. Litvin, Irina E. Chazova. Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):41-47 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-41-47>

About authors:

***For correspondence: Oksana O. Mikhailova**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: ox.mik@mail.ru, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Kristina O. Gogiberidze, resident of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, 8 (495) 414-60-03; ORCID: 0000-0001-9623-9187

Evgeniya M. Elfimova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, eelfimova@gmail.com, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Alexandr Yu. Litvin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; professor of the department, Pirogov Russian National Research Medical University, 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Chief of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, c34h@yandex.ru, 8 (495) 414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

Важность коррекции такого фактора сердечно-сосудистого риска (ССР), как артериальная гипертония (АГ), в настоящее время не вызывает сомнений [1]. В то же время доля адекватного контроля АГ остается неоптимальной: в России эффективно лечатся лишь 53,5% женщин и 41,4% мужчин, осведомленных о своем заболевании. Кроме того, с возрастом доля эффективно лечатся снижается ($p < 0,0005$) [2]. Отдельно стоит выделить группу пациентов с истинно неконтролируемой АГ, а именно – с ее резистентной (РАГ) [3] и рефрактерной (РФГ) формами течения [4]. Пациенты с РАГ и РФГ имеют на 50% более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или поражения органов-мишеней, чем пациенты с контролируемой АГ [5].

Известно, что среди различных причин неконтролируемой АГ, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является наиболее частым заболеванием, на долю которого приходится более половины пациентов [6]. Распространенность СОАС достигает 30-50% у пациентов с АГ [7], увеличивается до 70-85% у пациентов с РАГ [8, 9] и достигает более 90% у пациентов с РФГ [10]. СОАС характеризуется повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, которые приводят к повышению внутригрудного давления, фрагментации сна, интермиттирующей гипоксии и повышению симпатической активности, запуская множество патологических механизмов. Последние вызывают различные клинические исходы, включая повышение АД и его недостаточную степень ночного снижения [11].

Действительно, патогенез СОАС и неконтролируемой АГ тесно взаимосвязаны друг с другом, а лечение нарушений дыхания во время сна позволяет лучше контролировать уровень артериального давления (АД) у данной группы

пациентов [12]. Было продемонстрировано, что лечение СОАС постоянным положительным давлением в дыхательных путях снижает АД примерно на 2–2,5 мм рт. ст. у пациентов с АГ и до 5 мм рт. ст. у пациентов с РАГ [13].

Вышеописанные данные свидетельствуют о важной роли лечения СОАС в комплексной терапии неконтролируемой АГ. В этом обзоре мы рассмотрим различные аспекты взаимосвязи между неконтролируемой АГ и СОАС, а также современные подходы к ведению пациентов с данной формой течения АГ.

Два типа неконтролируемой артериальной гипертонии

Впервые в 2008 г. Американской кардиологической ассоциацией РАГ была определена как форма артериальной гипертонии без установленной причины, при которой не удаётся достичь целевого уровня АД на фоне приема, как минимум, трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик), назначаемых в максимально переносимых дозах, или контроль которой возможен только при лечении четырьмя и более антигипертензивными препаратами [14]. Основываясь на этом утверждении, распространенность РАГ колеблется от 12% до 15%, в зависимости от того, принимается ли во внимание последняя группа пациентов [15, 16, 17].

Позднее были разделены понятия резистентной и рефрактерной АГ. Согласно последнему определению [4], РФГ — это форма гипертонии, которая остаётся неконтролируемой, несмотря на приём по крайней мере пяти антигипертензивных препаратов, включая тиазидоподобный диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов. Исходя из этого определения, распространенность данного фенотипа гипертонии составляет около 3% пациентов с РАГ [18].

Данное разделение неконтролируемой АГ на два типа оказалось обоснованным в том числе и с точки зрения клинических профилей пациентов с РАГ и РФГ. Было выявлено, что пациенты с РФГ моложе [19, 20, 21], чаще страдают диабетом [19, 20], имеют анамнез иных сердечно-сосудистых заболеваний [22, 19], инсульта [20] и хронической болезни почек (ХБП) [19, 20].

Тем не менее, ключевым моментом, отвечающим определению обоих типов неконтролируемой АГ, является невозможность достижения целевых значений АД, несмотря на добавление большего количества наиболее эффективных антигипертензивных препаратов с учетом одновременно- го снижения объема циркулирующей крови.

Эпидемиология неконтролируемой АГ и СОАС

Множество исследований показали, что СОАС и АГ тесно связаны между собой. Установлено, что около 50 % пациентов с СОАС страдают АГ и примерно 30–50 % пациентов с АГ имеют СОАС [7, 23, 24]. В перекрестных исследованиях выявлена высокая распространенность СОАС среди пациентов с неконтролируемой АГ – от 60 до 90%, в зависимости от порога индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), используемого для постановки диагноза СОАС [8, 9, 6, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Взаимосвязь между этими двумя расстройствами была впервые описана в 2001 году Logan и соавт. в небольшой группе из 24 мужчин и 17 женщин с неконтролируемой АГ, у которых была обнаружена удивительно высокая распространенность (83%) СОАС [8]. Впоследствии другие исследователи подтвердили тесную связь между обоими расстройствами. Pedrosa и др. внимательно изучили когорту из 125 пациентов с неконтролируемой АГ на наличие вторичных причин гипертензии. Было обнаружено, что СОАС от умеренной до тяжелой степени (ИАГ ≥ 15 событий в час) был наиболее частым состоянием, связанным с неконтролируемой АГ, на долю которого приходилось 64% всех причин [6]. В аналогичном исследовании ($n = 204$) СОАС разных степеней тяжести (ИАГ ≥ 5 событий/ч) был наиболее частым расстройством, ассоциированным с описываемой формой течения АГ – в 72,1% случаев [28].

Другие исследования показали, что распространенность СОАС значительно выше у пациентов с РАГ и РФГ – по сравнению с пациентами с контролируемой АГ. В исследовании «случай-контроль» у 63 пациентов с неконтролируемой АГ и у 63 пациентов с контролируемой гипертензией, СОАС присутствовал у 71% пациентов в первой группе по сравнению с 38% во второй ($p < 0,001$) [31]. Ruttanaumpawan и соавт. также обнаружили большую распространенность СОАС при РАГ по сравнению с контролируемой АГ (81% против 55%, $p = 0,03$) [9]. В обоих исследованиях СОАС был сильным независимым предиктором неконтролируемой АГ. В крупном ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных, состоящей из 470 386 пациентов с АГ, СОАС присутствовал у 9,6% пациентов с РАГ по сравнению с 6,8% у пациентов с контролируемой АГ ($p < 0,001$) [32].

Все вышеупомянутые данные привели научное общество к рассмотрению СОАС как важного фактора, способствующего развитию АГ и ее неконтролируемой формы течения. В 2003 г. седьмой отчет Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure включил СОАС в список частых идентифи-

цируемых причин АГ [33], а в рекомендациях по АГ от 2017 г. Американской кардиологической ассоциации СОАС был отнесен к вторичным причинам развития АГ [34]. В последнем документе скрининг на СОАС рекомендован для пациентов с РАГ или РФГ с жалобами на храп, прерывистый сон, остановки дыхания во сне, избыточную дневную сонливость, а также ожирением и недостаточным снижением АД во время сна.

Хотя неясно, является ли РФГ более тяжелой разновидностью РАГ или представляет собой другой клинический фенотип, очевидно, что РФГ несет в себе больший ССР. До сих пор только одно исследование изучало связь между СОАС и РФГ [10]. В этом многоцентровом исследовании в Испании Martinez-Garcia и др. проанализировали 229 пациентов с РФГ, диагностированным с помощью 24-часового СМАД. По сравнению с пациентами с РАГ у пациентов с РФГ риск наличия тяжелого СОАС был в два раза выше (ОР 1,9, 95% ДИ 1,02–3,8). Распространенность умеренного (ИАГ ≥ 15 соб/ч) и тяжелого (ИАГ ≥ 30 соб/ч) СОАС составила 95,2% и 64,3%, соответственно в группе РФГ по сравнению с 81,8% и 48,6% в группе РАГ ($p < 0,05$ для обоих сравнений).

Патофизиологические связи неконтролируемой АГ и СОАС

Поскольку между патофизиологией РАГ и РФГ, по-видимому, существуют различия (рис. 1), также могут быть значительные различия в том, как эти два состояния связаны с СОАС.

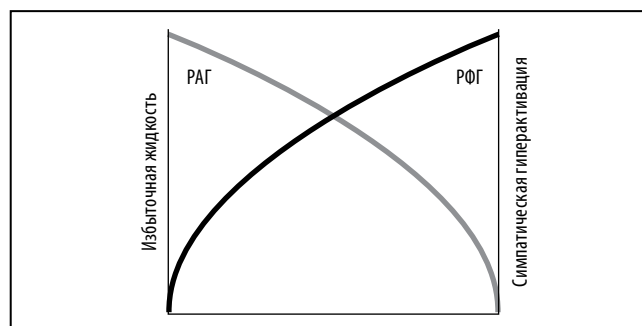


Рисунок 1. Патофизиология резистентной и рефрактерной артериальной гипертензии.

Адаптировано из J. Clin Med. 2019 Nov;8(11):1872.

Figure 1. Pathophysiology of resistant and refractory arterial hypertension.

Adapted from J. Clin Med. 2019 Nov;8(11):1872.

Резистентная артериальная гипертензия

В основе патогенеза РАГ лежат различные патофизиологические механизмы, одними из которых являются избыточная задержка жидкости в организме и симпатическая гиперактивация [35, 36]. Избыточная задержка жидкости в организме происходит вследствие чрезмерного потребления соли и снижения чувствительности к ней [37], ожирения, ХБП и особенно – гиперальдостеронизма [38]. Широкий спектр исследований продемонстрировал ключевую роль интенсивной терапии диуретиками, в том числе антагонистами минералокортикоидных рецепторов, в достижении целевых значений АД у пациентов с РАГ [39, 40, 41].

Высокая распространенность СОАС у пациентов с РАГ может быть объяснена задержкой жидкости, в основном в результате гиперальдостеронизма. Отрицательное внутригрудное давление, связанное с апноэ во сне, способствует перемещению жидкости из нижних конечностей в область шеи, когда пациент находится в горизонтальном положении [42], что приводит к отеку парафарингеальных тканей, что в свою очередь приводит к усугублению обструкции верхних дыхательных путей. Таким образом, избыточная задержка жидкости может являться причиной не только более высокого АД, но и более тяжелого СОАС, что создаст порочный круг.

Рефрактерная артериальная гипертензия

Как упоминалось выше, РФГ определяется как АГ, которая остается неконтролируемой, несмотря на терапию по крайней мере пятью препаратами, включая интенсивную терапию диуретиками (тиазидоподобный диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов) [3]. Поэтому неудивительно, что повышенная симпатическая активность считается основным механизмом развития РФГ. Это подтверждается результатами сравнительного клинического исследования, проведенного Dudenbostel и др. [22], где у пациентов с РФГ обнаружено более низкое содержание внутригрудной жидкости в сравнении с пациентами с РАГ, оцененное с помощью импедансной кардиографии. Исследователи также сообщили о результатах клинических и биомаркерных измерений, которые свидетельствовали о большей симпатической активности у пациентов с РФГ, а именно: о более высокой частоте сердечных сокращений в состоянии покоя и более высоком уровне норметанефрина в моче в течение 24 часов.

Как и в случае РФГ, симпатическая гиперактивация у пациентов с СОАС, по-видимому, является основным патофизиологическим механизмом, объясняющим пресорный эффект синдрома [11, 10, 43]. У этих пациентов нарушения дыхания во время сна и связанная с ними интермиттирующая гипоксия потенцирует симпатическую гиперактивацию, что приводит к повышению АД. Другие менее важные механизмы, такие как окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция, также способствуют этому эффекту [44].

Современный подход к лечению

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в отношении лечения РАГ, некоторые аспекты остаются неясными. В отношении РФГ ситуация аналогична, поскольку больших исследований не проводилось, и в настоящее время существуют лишь гипотезы [45].

Изменение образа жизни и диета

Рекомендации по изменению образа жизни, которые даны для общей популяции пациентов с АГ [46], можно считать подходящими и для пациентов с неконтролируемой АГ. Всем пациентам с АГ для улучшения контроля заболевания рекомендуется ограничение употребления соли до < 5 г в сутки, употребления алкоголя (менее 14 единиц в неделю для мужчин, менее 8 единиц в неделю для женщин). Для улучшения метаболических показателей рекомендуется увеличение употребления овощей, свежих

фруктов, рыбы, орехов и ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), молочных продуктов низкой жирности, уменьшить употребление мяса. Показано контролировать массу тела для предупреждения развития ожирения (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² или окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин) и достижения ИМТ в пределах 20–25 кг/м²; окружности талии < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин с целью снижения АД и уменьшения ССР. Желательны регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 минут динамических упражнений умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю), а также обязательное прекращение курения [47].

Тем не менее некоторые конкретные вопросы нуждаются в уточнении. Несмотря на то, что снижение массы тела действительно оказывает значительное влияние на снижение АД и может снизить степень тяжести СОАС, ни одно исследование на сегодняшний день не продемонстрировало, насколько эффективно оно снижает АД именно у пациентов с истинно неконтролируемой АГ [48]. Кроме того, есть сомнения относительно потребления соли. Хотя клинические исследования по этой теме [37, 49] подтвердили снижение дневного и ночного АД, они включали лишь небольшое количество пациентов и не оценивали долгосрочную эффективность и приверженность. Более того, по-видимому, существует U-образная зависимость между ограничением соли и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку радикальное ограничение может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на снижение АД [50]. Другие диетические ограничения, доказавшие свою эффективность в снижении АД у людей с артериальной гипертензией, такие как DASH (диета для профилактики и лечения гипертензии) и средиземноморская диета [51, 52, 53], до сих пор не были прицельно оценены у пациентов с неконтролируемой АГ.

Денервация почечных артерий

Первоначальные исследования, в которых изучалась денервация почечных артерий у пациентов с РАГ, превысили ожидания в отношении этой процедуры, как возможного радикального метода лечения неконтролируемой АГ [54, 55]. Кроме того, на эффективность этой процедуры, по-видимому, не влияло наличие СОАС, а также его лечение [56, 57]. По результатам исследования SYMPPLICITY III с участием 535 пациентов, рандомизированных для проведения почечной денервации в сравнении с имитацией процедуры, не выявило значительных преимуществ в отношении систолического артериального давления и вызвало сомнения в эффективности процедуры [58]. Поэтому, как указано в большинстве современных руководств, необходимо провести дополнительные исследования для уточнения показаний к проведению денервации почечных артерий у больных с неконтролируемой АГ [2, 4]. Тем не менее, на сегодняшний день подняты для обсуждения потенциальные недостатки этого испытания [59], описываются устройства нового поколения и появляются результаты новых исследований, таких как SPYRAL HTN-OFF MED [60], SPYRAL HTN-ON MED [61], RADIANCE-HTN SOLO [62].

Медикаментозное лечение

На сегодняшний день фармакологическая терапия остается основным эффективным методом лечения неконтролируемой АГ, и обеспечивает адекватное снижение уровня АД у пациентов с РАГ, в то время как некоторые пациенты с РФГ все же никогда не достигают целевых значений АД. Уже

нет сомнений в эффективности спиронолактона в улучшении контроля АД [41]. Спиронолактон также может значительно уменьшить тяжесть СОАС при его наличии [63,64]. В то же время, использование спиронолактона ограничено побочными эффектами, такими как гинекомастия, о которой сообщалось у 5% пациентов [65], и противопоказаниями, такими как ХБП, так как прием препарата увеличивает риск гиперкалиемии, особенно при двойной блокаде системы РААС [66]. Кроме того, как было описано выше, у некоторых пациентов с РФГ антагонисты минералокортикоидных рецепторов не играют определяющей роли в достижении целевых значений АД, поэтому в таких случаях необходимо тестировать новые немедикаментозные стратегии.

Необходимо отметить также, что существуют противоречивые данные и в отношении снижения ССР у пациентов с РАГ при достижении целевых цифр АД. Так, по данным результатов регистра REACH, включившего 6790 пациентов, отвечающих критериям РАГ, было показано, что даже при хорошем контроле АД большее количество антигипертензивных препаратов может не снизить долгосрочный риск ССО [15].

Терапия постоянным положительным давлением воздуха

В дополнение к фармакологической терапии, лечение СОАС постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях (ПАП-терапией) может быть дополнительным средством достижения целевого уровня АД у пациентов с неконтролируемой АГ и СОАС [67] вследствие устранения патофизиологических механизмов СОАС, провоцирующих повышение уровня АД у пациентов [68, 69, 70, 71]. Кроме того, у некоторых пациентов с неконтролируемой АГ ПАП-терапия может достоверно снижать уровень АД [72].

Хотя определения резистентной и рефрактерной АГ со временем менялись, первое исследование, которое можно рассматривать как анализ влияния ПАП-терапии на уровень АД у пациентов с РАГ/РФГ, было опубликовано Logan и соавт. в 2003 г. [73]. В течение одной ночи ПАП снижал систолическое АД на 12,3 мм рт. ст. и диастолическое АД на 4,8 мм рт. ст. Это снижение АД сохранялось после двух месяцев лечения, особенно в ночное время. Впоследствии было опубликовано более 20-ти исследований, посвященных различным аспектам эффекта ПАП-терапии у пациентов с РАГ или РФГ: девять рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [13, 68, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80], четыре обсервационных [81, 82, 83, 84], пять метаанализов и систематических обзоров [69, 85, 86, 87, 88] и другие.

Первое РКИ, посвященное влиянию ПАП-терапии на уровень АД при РАГ, было проведено Lozano и соавт. в 2010 г. у 64 пациентов с РАГ, подтвержденной СМАД [74]. По результатам, у пациентов, получающих ПАП-терапию ($n = 20$), отмечалось значимое снижение среднесуточного диастолического АД в сравнении с контрольной группой без ПАП-терапии ($94,9 \pm 6,4$ против $0,1 \pm 7,3$ мм рт. ст., $p = 0,027$). Более того, в группе ПАП-терапии значимо увеличилось количество пациентов с нормальным ночным снижением АД (51,7% против 24,1%, $p = 0,008$). В дополнение, пациенты, которые использовали ПАП-аппарат более 5,8 ч/ночь по сравнению с теми, кто использовал меньше 5,8 ч/ночь, показали большее снижение среднесуточного уровня АД (на 6,98 мм рт. ст. для ДАД ($p = 0,009$) и 9,71 мм рт. ст. для САД ($p = 0,046$)). Круп-

нейшим РКИ по влиянию ПАП-терапии на уровень АД у пациентов с РАГ было исследование HIPARCO, проведенное Испанскими лабораториями сна [13]. В работе было показано, что в группе ПАП-терапии достигнуто большее снижение среднесуточного САД (3,1 мм рт. ст. [95% ДИ, 0,6–5,6]; $p = 0,02$) и ДАД (3,2 мм рт. ст. [95% ДИ, 1,0–5,4]; $p = 0,005$). Кроме того, процент пациентов с нормальным ночным снижением АД после 12-недельного наблюдения был выше в группе получающих ПАП-терапию (35,9% против 21,6%; OR 2,4 [95% CI, 1.2-5.1]; $p = 0,02$). Наконец, в этом исследовании также наблюдалась значимая положительная корреляция между часами использования ПАП-аппарата и снижением среднесуточного АД ($r = 0,29$, $p = 0,006$).

Другие интересные данные о роли ПАП-терапии в лечении пациентов с неконтролируемой АГ также можно найти в следующих работах. По результатам долгосрочного анализа исследования HIPARCO [77] было выявлено, что влияние ПАП-терапии на уровень АД у пациентов с РФГ даже больше, чем у пациентов с РАГ. В этом исследовании в общей сложности 98 пациентов были рандомизированы в группу ПАП (19 с РФГ и 79 с РАГ), а 96 в группу обычного лечения (21 с РФГ и 75 с РАГ). Показатели АД снижались более выражено у пациентов с РФГ, чем у пациентов с РАГ. При сравнении динамики АД между группами ПАП-терапии и обычного лечения у пациентов с РФГ: среднесуточное снижение САД на 9,0 мм рт. ст. против 1,6 мм рт. ст., $p = 0,021$; ДАД на 7,3 против 2,3 мм рт. ст., $p = 0,074$. При сравнении аналогичных групп пациентов с РАГ: среднесуточное снижение САД на 11,3 мм рт.ст. против 3,8 мм рт. ст., $p = 0,121$, ДАД на 8,8 против 2,2, $p = 0,054$. Скорректированная разница между группами с РФГ и РАГ была статистически значимой по уровню САД за 24 часа (7,4 мм рт. ст., $p = 0,021$). Более того, одним из факторов, связанных с переходом РАГ в РФГ у пациентов с СОАС, было несоблюдение режима ПАП-терапии [89].

Помимо известного влияния на снижение симпатической активности, ПАП-терапия также влияет на концентрацию альдостерона. De Souza и др. [79] продемонстрировали, что только оптимальная ПАП-терапия (не менее 4 ч/ночь при постоянном использовании) снижает экскрецию альдостерона у пациентов с неконтролируемой АГ. Аналогичные результаты получены в исследовании Lloberes и др. [76], где ПАП-терапия приводила к значительному снижению концентрации альдостерона ($26,1 \pm 11,2$ против $18,9 \pm 10,1$ нг/дл; $p < 0,041$) у пациентов РАГ. Хотя эти результаты не являются окончательными, они предполагают, что ПАП-терапия при соблюдении условия приверженности, может улучшать сердечно-сосудистые исходы за счет снижения избытка альдостерона у пациентов с неконтролируемой АГ и СОАС.

Заключение

Учитывая особенности патогенеза РАГ и РФГ становится очевидным, что исключительно фармакологического подхода к терапии неконтролируемой АГ недостаточно. Немедикаментозные методы лечения, такие как соблюдение диеты, поддержание нормальной массы тела, ведение здорового образа жизни – всегда рекомендуются врачами в реальной клинической практике, однако редко выполняются пациентами в адекватной мере, в связи с чем недостаточно эффективны. В связи с этим ПАП-терапия

является хорошим подспорьем для пациентов с СОАС и АГ, трудно контролируемой медикаментозно. Как было описано, данные нозологии патогенетически взаимосвязаны [90], а лечение нарушений дыхания во время сна при должной приверженности создает благоприятный патофизиологический фон для достижения более высокой эффективности медикаментозной терапии [91].

В то же время до сих пор остается много вопросов, та-

ких как оптимальное комбинированное лечение или влияние длительной ПАП-терапии на частоту ССО. Учитывая очень высокий ССР у пациентов с неконтролируемой АГ и ограниченность терапевтических возможностей, исключение и лечение нарушений дыхания во время сна вдвойне важно, поскольку СОАС не только вносит свой вклад в патогенез неконтролируемой АГ, но и является потенциально устранимым фактором.

Список литературы

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. Epub 2021 Aug 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520. PMID: 34450083; PMCID: PMC8446938. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the ESSE study. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(4):4-14. (in Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
3. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., Egan B.M., Flack J.M., Gidding S.S., Judd E., et al. American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53–e90.
4. Dudenbostel T., Siddiqui M., Oparil S., Calhoun D.A. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67:1085–1092. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
5. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., O'Connor P.J., Selby J.V., Ho P.M. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635–1642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
6. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C., Sousa M.G., de Paula L.K.G., Amaro A.C.S., Amodeo C., Bortolotto L.A., Krieger E.M., Bradley T.D., et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
7. Sjström C., Lindberg E., Elmasyr A., Hög A., Svendsudd K., Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: A population based study. *Thorax*. 2002;57:602–607. doi: 10.1136/thorax.57.7.602
8. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A., Tisler A., Tkacova R., Niroumand M., Leung R.S., Bradley T.D. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2001;19:2271–2277. doi: 10.1097/00004872-200112000-00022
9. Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumrussers C., Logan A.G., Lazarescu A., Qian I., Bradley T.D. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2009;27:1439–1445. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832a6f79
10. Martínez-García M.A., Navarro-Soriano C., Torres G., Barbé F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz-Cambresiles T., Somoza M., Masa J.F., González M., et al. Beyond Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2018;72:618–624. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11170
11. Javaheri S., Barbé F., Campos-Rodriguez F., Dempsey J.A., Khayat R., Javaheri S., Malhotra A., Martinez-Garcia M.A., Mehra R., Pack A.I., et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:841–858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069
12. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Монография. М.: Атмосфера, 2014. [Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refrakternyaya arterial'naya gipertoniya. Monografiya. M.: Atmosfera, 2014. (in Russ.)].
13. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F., Lloberes P., Díaz de Auri M.J., Somoza M., Masa J.F., González M., Sacristán L., Barbé F., et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: The HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013. doi: 10.1001/jama.2013.281250
14. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D., White A., Cushman W.C., White W., Sica D., et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation and Treatment A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510–e526. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
15. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C., Jr., Crowley K., Goto S., Ohman E.M., Bakris G.L., Perlestein T.S., et al. Resistant hypertension: A frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2013;34:1204–1214. doi: 10.1093/eurheartj/ehs368
16. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brezinsky W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988–2008. *Hypertension*. 2011;57:1046–1058. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189
17. de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R., Gorostidi M., de la Cruz J.J., Armario P., Oliveras A., Ruilope L.M. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898–902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
18. Dudenbostel T., Acelajado M.C., Pisoni R., Li P., Oparil S., Calhoun D.A. Refractory hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66:126–133. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
19. Armario P., Calhoun D.A., Oliveras A., Blanch P., Vinyoles E., Banega J.R., Gorostidi M., Segura J., Ruilope L.M., Dudenbostel T., et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e007365. doi: 10.1161/JAHA.117.007365
20. Calhoun D.A., Booth J.N., III, Oparil S., Irvin R.M., Shimbo D., Lackland D.T., Howard G., Safford M.M., Muntnep R. Refractory hypertension: Determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451–458. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
21. Modolo R., de Faria A.P., Sabbatini A.R., Barbaro N.R., Ritter A.M., Moreno H. Refractory and resistant hypertension. Characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2015;9:397–402. doi: 10.1016/j.jash.2015.03.005
22. Dudenbostel T., Acelajado M.C., Pisoni R., Li P., Oparil S., Calhoun D.A. Refractory hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66:126–133. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
23. Lavie P. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: Population study. *BMJ*. 2000;320:479–482. doi: 10.1136/bmj.320.7233.479
24. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K., Shahar E., Samet J.M., Redline S., D'Agostino R.B., Newman A.B., Lebowitz M.D., Pickering T.G. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283:1829–1836. doi: 10.1001/jama.283.14.1829
25. Martínez-García M.A., Gómez-Aldaraviz R., Gil-Martínez T., Soler-Cataluña J.J., Bernárdez B., Román-Sánchez P. Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension. *Arch. Bronconeumol.* 2006;42:14–20. doi: 10.1157/13083275
26. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112–117. doi: 10.1378/chest.125.1.112. doi: 10.1378/chest.125.1.112
27. Demede M., Pandey A., Zizi F., Bachmann R., Donat M., McFarlane S.I., Jean-Louis G., Ogedegbe G. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting. *Int. J. Hypertens*. 2011;2011:340929. doi: 10.4061/2011/340929
28. Florczak E., Prejbisz A., Szewcuk-Pietrasz E., Śliwiński P., Bielecki P., Kłisiewicz A., Michałowska I., Warchoł E., Januszewicz M., Kaźmierz M., et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: The RESIST-POL study. *J. Hum. Hypertens*. 2013;27:678–685. doi: 10.1038/jhh.2013.32
29. Lloberes P., Lozano L., Sampol G., Romero O., Jurado M.J., Ríos J., Untoria M.D., Tovar J.L. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J. Sleep Res.* 2010;19:597–602. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00839.x
30. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L., Cofield S.S., Harding S.M., Calhoun D.A. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131:453–459. doi: 10.1378/chest.06.1442
31. González S.C., Martínez D., Gus M., de Abreu-Silva E.O., Bertolucci C., Dutra I., Branchi T., Moreira L.B., Fuchs S.C., de Oliveira A.C.T., et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A case-control study. *Chest*. 2007;132:1858–1862. doi: 10.1378/chest.07.1170
32. Bhandari S.K., Shi J., Molnar M.Z., Rasgon S.A., Derosé S.F., Kovessy C.P., Calhoun D.A., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen S.J., Sim J.J. Comparisons of sleep apnoea rate and outcomes among patients with resistant and non-resistant hypertension. *Respirology*. 2016;21:1486–1492. doi: 10.1111/resp.12840
33. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T., et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
34. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;72:e1–e132.
35. Hwang A.Y., Dietrich E., Pepine C.J., Smith S.M. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017;19:56. doi: 10.1007/s11906-017-0754-x
36. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. Pathophysiology of resistant hypertension: The role of sympathetic nervous system. *Int. J. Hypertens*. 2011;2011:642416. doi: 10.4061/2011/642416
37. Pimenta E., Gaddam K.K., Oparil S., Aban I., Husain S., Dell'Italia L.J., Calhoun D.A. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: Results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54:475–481. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235
38. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Thakkar R.B., Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892–896. doi: 10.1161/01.HYP.0000040261.30455.B6
39. Včelavský J., Sedláček R., Plachý M., Navrátil K., Plšek J., Jarkovský J., Včelavský T., Husár R., Kocičnová E., Tžborský M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011;57:1069–1075. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169961
40. Zhao D., Liu H., Dong P., Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2017;233:113–117. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.158
41. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., Webb D.J., Sever P., McInnes G., Ford I., Cruickshank J.K., Caulfield M.J., Salisbury J., et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059–2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
42. Friedman D., Bradley T.D., Chan C.T., Parkes R., Logan A.G. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56:1077–1082. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154427
43. Dempsey J.A., Veasey S.C., Morgan B.J., O'Donnell C.P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol. Rev.* 2010;90:47–112. doi: 10.1152/physrev.00043.2008
44. Sánchez-de-la-Torre A.M., Campos-Rodríguez F., Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular

- disease. *Lancet Respir. Med.* 2013;1:61–72. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70051-6
45. Dudenbostel T, Siddiqui M., Gharpure N., Calhoun D.A. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat. Sci.* 2017;3:e430
 46. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019; 16(1):6–31. (In Russ.).] doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
 47. 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. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 48. Foster G.D., Borradaile K.E., Sanders M.H., Millman R., Zammit G., Newman A.B., Wadden T.A., Kelley D., Wing R., Pi-Sunyer F.X., et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with Type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:1619–1626. doi: 10.1001/archinternmed.2009.266
 49. McMahon E.J., Bauer J.D., Hawley C.M., Isbel N.M., Stowasser M., Johnson D.W., Campbell K.L. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;24:2096–2103. doi: 10.1681/ASN.2013030285
 50. Mente A., O'Donnell M., Rangarajan S., Dagenais G., Lear S., McQueen M., Diaz R., Avezum A., Lopez-Jaramillo P., Lanas F., et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: A pooled analysis of data from four studies. *Lancet.* 2016;388:465–475. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6
 51. Gay H.C., Rao S.G., Vaccarino V., Ali M.K. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2016;67:733–739. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853
 52. Saneei P., Salehi-Arbargouei A., Esmailzadeh A., Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: A systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24:1253–1261. doi: 10.1016/j.numecd.2014.06.008
 53. De Pergola G., D'Alessandro A. Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. *Nutrients.* 2018;10:1700. doi: 10.3390/nu10111700
 54. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K., Kapelak B., Walton A., Sievert H., Thambar S., et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3
 55. Symplicity HTN-2 Investigators. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., B?hm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903–1909
 56. Warchol-Celinska E., Prejbisz A., Kadziela J., Florczak E., Januszewicz M., Michalowska I., Dobrowolski P., Kabat M., Slivinski P., Klesiewicz A., et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: Randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension.* 2018;72:381–390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180
 57. Linz D., Mancia G., Mahfoud F., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., Kindermann I., Schmieder R.E., Ewen S., Williams B., et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: Results from the Global SYMPPLICITY Registry. *J. Hypertens.* 2017;35:148–153. doi: 10.1097/HJH.0000000000001142
 58. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., D'Agostino R., Flack J.M., Katzen B.T., Leon M.B., Liu M., Mauri L., Negoita M., et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1393–1401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670
 59. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Шелкова Г.В. и др. новые возможности ренальной денервации. Терапевтический архив. 2020; 92(6):84–88. [Agaeva R.A., Danilov N.M., Shelkova G.V., et al. Therapeutic Archive. 2020; 92(6):84–88. (In Russ.).] doi: 10.26442/00403660.2020.06.000588
 60. Townsend RR, Mahfoud F., Kandzari DE, et al. Catheter-based renal de-nervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390:2160–70. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
 61. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN global clinical trial program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2015;171:82–91. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.021
 62. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *Circulation.* 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451
 63. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S.J., Cofield S.S., Oparil S., Harding S.M., Calhoun D.A. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: A preliminary report. *J. Hum. Hypertens.* 2010;24:532–537. doi: 10.1038/jhh.2009.96
 64. Yang L., Zhang H., Cai M., Zou Y., Jiang X., Song L., Liang E., Bian J., Wu H., Hui R. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016;38:464–468. doi: 10.3109/10641963.2015.1131290
 65. Engbaek M., Hjerrild M., Hallas J., Jacobsen I.A. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010;4:290–294. doi: 10.1016/j.jash.2010.10.001
 66. Lazich I., Bakris G.L. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2014;34:333–339. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.008
 67. Литвин А.Ю., Ефимова Е.М., Чазова И.Е. СИПАП-терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией: мнение экспертов. Системные гипертензии. 2018; 15(2):77–78. [Litvin A.Yu., Efimova E.M., Chazova I.E. Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: expert opinion. *Systemic Hypertension.* 2018; 15(2):77–78 (In Russ.).] doi: 10.26442/2075-082X_2018.2.77-78
 68. Muxfeldt E.S., Margallo V., Costa L.M.S., Guimaraes G., Cavalcante A.H., Azevedo J.C., de Souza F., Cardoso C.R., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension. A randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015;65:736–742. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852
 69. Iftikhar I.H., Valentine C.W., Bittencourt L.R.A., Cohen D.L., Fedson A.C., G?slason T., Penzel T., Phillips C.L., Yu-sheng L., Pack A.I., et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J. Hypertens.* 2014;32:2341–2350. doi: 10.1097/HJH.0000000000000372
 70. Fava C., Dorigoni S., Dalle Vedove F., Danese E., Montagnana M., Guidi G.C., Narkiewicz K., Minuz P. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014;145:762–771. doi: 10.1378/chest.13-1115
 71. Montesi S.B., Edwards B.A., Malhotra A., Bakker J.P. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Sleep. Med.* 2012;8:587–596. doi: 10.5664/jscm.2170
 72. S?nchez-de-la-Torre M., Khalyfa A., S?nchez-de-la-Torre A., Martinez-Alonso M., Martinez-Garc?a M.?, Barcel? A., Lloberes P., Campos-Rodriguez F., Capote F., Diaz-de-Asturi M.J., et al. Precision Medicine in Patients with Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1023–1032. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1315
 73. Logan A.G., Tkacova R., Perlikowski S.M., Leung R.S., Tisler A., Floras J.S., Bradley T.D. Refractory hypertension and sleep apnoea: Effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur. Respir. J.* 2003;21:241–247. doi: 10.1183/09031936.03.00035402
 74. Lozano L., Tovar J.L., Sampol G., Romero O., Jurado M.J., Segarra A., Espinel E., R?o J., Untoria M.D., Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: A randomized, controlled trial. *J. Hypertens.* 2010;28:2161–2168. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b9c63
 75. Oliveira A.C., Martinez D., Massier D., Gus M., Gon?alves S.C., Ghizzoni F., Steinhorst A.M., Moreira L.B., Fuchs S.C., Fuchs F.D. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: A randomized, double-blind, clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2014;190:345–347. doi: 10.1164/rccm.201403-0479LE
 76. Lloberes P., Sampol G., Espinel E., Segarra A., Ramon M.A., Romero O., Ferrer R., Mart?nez-Garcia M.A., Tovar J.L. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2014;32:1650–1657. doi: 10.1097/HJH.0000000000000238
 77. Navarro-Soriano C., Mart?nez-Garc?a M.A., Torres G., Barb? F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz Cambriles T., Somoza M., Masa J.F., Gonz?lez M., et al. Effect of continuous positive airway pressure in patients with true refractory hypertension and sleep apnea: A post-hoc intention-to-treat analysis of the HIPARCO randomized clinical trial. *J. Hypertens.* 2019;37:1269–1275. doi: 10.1097/HJH.0000000000002053
 78. Joyeux-Faure M., Baguet J.P., Barone-Rochette G., Faure P., Sosner P., Mounier-Vehier C., L?vy P., Tamisier R., P?pin J.L. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. *Front. Neurol.* 2018;9:318. doi: 10.3389/fneur.2018.00318
 79. Souza F., Muxfeldt E.S., Margallo V., Cortez A.F., Cavalcanti A.H., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *J. Hypertens.* 2017;35:837–844. doi: 10.1097/HJH.0000000000001254
 80. Pedrosa R.P., Drager L.F., de Paula L.K.G., Amaro A.C.S., Bortolotto L.A., Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension. A randomized trial. *Chest.* 2013;14:1487–1494. doi: 10.1378/chest.13-0085
 81. Dernaika T.A., Kinasevitz G.T., Tawk M.M. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2009;5:103–107
 82. Mart?nez-Garc?a M.A., G?mez-Alzarav? R., Soler-Catalu?a J.J., Mart?nez T.G., Bern?cer-Alpera B., Rom?n-S?nchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007;29:951–957. doi: 10.1183/09031936.00048606
 83. Wallia H.K., Griffith S.D., Foldvary-Schaefer N., Thomas G., Bravo E.L., Moul D.E., Mehra R. Longitudinal Effect of CPAP on BP in Resistant and Nonresistant Hypertension in a Large Clinic-Based Cohort. *Chest.* 2016;149:747–755. doi: 10.1378/chest.15-0697
 84. Fren? ?M., Todorache V.M., Ardelean C., Mih?ciuc? S. Long-term effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Pneumologia.* 2014;204:207–211
 85. Lei Q., Lv Y., Li K., Ma L., Du G., Xiang Y., Li X. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J. Bras. Pneumol.* 2017;43:373–379. doi: 10.1590/s1806-37562016000000190
 86. Feldstein C.A. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016;38:337–346. doi: 10.3109/10641963.2016.1148156
 87. Varounis C., Katsi V., Kallikazaros I.E., Tousoulis D., Stefanadis C., Parissis J., Lekakis J., Siristatidis C., Manolis A.J., Makris T. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2014;175:195–198. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.240
 88. Liu L., Cao Q., Guo Z., Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Hypertens.* 2016;18:153–158. doi: 10.1111/jch.12639
 89. Navarro-Soriano C., Mart?nez-Garc?a M.A., Torres G., Barb? F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Cambriles T.D., Somoza M., Masa J.F., Gonz?lez M., et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: A Pragmatic Longitudinal Study. *Hypertens. Res.* 2019;42:1708–1715. doi: 10.1038/s41440-019-0285-8
 90. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Ефимова Е.М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. *Consilium Medicum.* 2015; 17(10):34–39. [Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Efimova E.M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum.* 2015; 17(10):34–39. (In Russ.).] doi: 10.26442/2075-1753_2015.10.34-39
 91. Сукмарова З.Н., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., и Рогоза А.Н. Эффективность комплексной медикаментозной и СИПАП-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2-3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. Системные гипертензии, 2011, 8(1):40-43. [Z.N. Sukmarova, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova, A.N. Rogozha. Efficiency of a combination of medical and CPAP therapy in patients with grades 2–3 arterial hypertension and severe obstructive sleep apnea syndrome. *J System hypertension* 2011, 8(1):40-43. (In Russ.).]