

# Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 17, №4, 2020

«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., Российский 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

**Медведева Ирина Васильевна**, академик РАН, д.м.н., проф., Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, 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

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

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

**Джумагулова Айнагуль Сөксеналиевна**, 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 Бикоцца, 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

**Мартынок Тамила Витальевна**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

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

**Никитин Юрий Петрович**, академик РАН, д.м.н., проф., Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

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

**Перепеч Никита Борисович**, д.м.н., проф., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 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

**Шестакова Марина Владимировна**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации:** ПИ №ФС77-63970.

**Периодичность:** 4 раза в год.

**УЧРЕДИТЕЛЬ:** ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 2 0 тыс. экз.

**Каталог «Пресса России»** 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [hmp.ru](http://hmp.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 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. 2020 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

[u.zholudeva@omnidocor.ru](mailto:u.zholudeva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

[n.timakova@omnidocor.ru](mailto:n.timakova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

[s.ogneva@omnidocor.ru](mailto:s.ogneva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

## Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: [hmp.ru](http://hmp.ru)

E-mail: [or@hmp.ru](mailto:or@hmp.ru)

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

## Исполнительный директор:

Эвелина Батова

## Научный редактор:

Елена Наумова

## Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова,

Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

## Типография:



OmniDoctor.ru

CONSILIUM  
MEDICUM

объединённая  
редакция

# Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 17, No. 4, 2020

"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. Galjavich**, 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

**Irina V. Medvedeva**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian  
Academy of Sciences, Tyumen State Medical University, Tyumen, 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 Mancia**, 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 for Cardiology, Moscow, Russia

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

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

**Yury P. Nikitin**, M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk State  
Medical University, Novosibirsk, 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, Mechnikov  
North-Western State Medical University,  
Saint Petersburg, Russia

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

**Anatoliy N. Rogozha**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, National  
Medical Research Center for 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 for 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 №ФЦ77-63970.

**Publication frequency:** 4 times per year.

**FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA**

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

Circulation: 2 0 000 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 [hmpmp.ru](http://hmpmp.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. 2020.

**PUBLISHER:**

**CONSILIUM MEDICUM**

**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

**Website:** [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

**Department of Advertising  
and Marketing:**

Yuliya Zholudeva  
[u.zholudeva@omnidocor.ru](mailto:u.zholudeva@omnidocor.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova  
[n.timakova@omnidocor.ru](mailto:n.timakova@omnidocor.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva  
[s.ogneva@omnidocor.ru](mailto:s.ogneva@omnidocor.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

**Subscription:**  
[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

**OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA**

**Address:** 31b4 Novoslobodskaya st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**Website:** [hmpmp.ru](http://hmpmp.ru)

**E-mail:** [or@hmpmp.ru](mailto:or@hmpmp.ru)

**Editor-in-Chief of the Publishing House:**

Boris Filimonov

**Chief Executive:**

Evelina Batova

**Science Editor:**

Elena Naumova

**Literary editors-proofreaders:**

Marina Vitvitskaya, Evgenia Aratova,  
Olga Melenteva

**Design and layout:** Larisa Kapryina

**Printing House:**



<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200398>

[Экспертное мнение]

# Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией

Н.М. Данилов<sup>✉1</sup>, Р.А. Агаева<sup>1</sup>, Ю.Г. Матчин<sup>1</sup>, В.А. Григин<sup>1</sup>, Г.В. Щелкова<sup>1</sup>, Т.М. Рипп<sup>2,3</sup>, С.Е. Пекарский<sup>2</sup>, А.Е. Баев<sup>2</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>Научный исследовательский институт кардиологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

✉ndanilov1@gmail.com

**Аннотация**

Симпатическая гиперактивность нервной системы является одним из основных механизмов в развитии артериальной гипертензии. Транскатетерная денервация почечных артерий предназначена для разрушения почечных симпатических афферентных и эфферентных нервов для достижения устойчивого снижения артериального давления. Начиная с 2017 г. все исследования с применением устройств II поколения продемонстрировали, что ренальная денервация (РДН) обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления. Эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) рассматривают РДН как возможное дополнение к антигипертензивной стратегии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и рекомендуют проведение денервации почечных артерий в рамках регистров и клинических исследований. На основании существующих рандомизированных клинических исследований, а также опыта проведения РДН в России эксперты РМОАГ представляют консенсус и взгляд на современную ситуацию в области РДН.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, радиочастотные устройства, ренальная денервация, антигипертензивная терапия.

**Для цитирования:** Данилов Н.М., Агаева Р.А., Матчин Ю.Г. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 7–18. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200398

## Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension

[Expert opinion]

Nikolai M. Danilov<sup>✉1</sup>, Regina A. Agaeva<sup>1</sup>, Yuri G. Matchin<sup>1</sup>, Vladimir A. Grigin<sup>1</sup>, Galina V. Shchelkova<sup>1</sup>, Tatiana M. Ripp<sup>2,3</sup>, Stanislav E. Pekarskii<sup>2</sup>, Andrei E. Baev<sup>2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

✉ndanilov1@gmail.com

**For citation:** Danilov N.M., Agaeva R.A., Matchin U.G. et al. Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 7–18.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200398

**Abstract**

Hyperactivity of the sympathetic nervous system is one of the basic mechanisms in the development of arterial hypertension (AH). Transcatheter renal artery denervation is aimed to destroy the renal sympathetic afferent and efferent nerves to achieve a sustained reduction in blood pressure. Since 2017, all II generation studies have demonstrated that sympathetic denervation provides clinically significant BP reduction. Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH) experts consider SD as a possible addition to the antihypertensive strategy in patients with uncontrolled AH and recommend denervation of the renal arteries in registers and clinical trials. On the basis of existing randomized clinical trials, as well as the experience of radiofrequency denervation in Russia, the experts of RMSAH present a consensus and view of the current situation in the field of renal denervation.

**Key words:** arterial hypertension, radiofrequency devices, renal denervation, antihypertensive therapy.

**Введение**

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность АГ достигает 45% в мире, а в Российской Федерации – 39,7%. Все еще остается высоким уровень неконтролируемой АГ, который составляет около 33% [1]. Из них на долю резистентных и рефрактерных форм АГ приходится 15% [2, 3].

Огромное количество научных трудов и исследований по применению медикаментозных препаратов продемонстрировало, что снижение артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт. ст. приводит к снижению сердечно-сосудистых осложнений на 20% и общей смертности – на 13% [4]. Несмотря на существование большого разнообразия эффективных антигипертензивных препаратов (АГП) и возможных их комбинаций, которые могут приводить к клинически значимому снижению АД, проблема лечения неконтролируемой АГ зача-

стью является сложной задачей для клинициста. В такой ситуации применение симпатической денервации почечных артерий (ПА) является дополнительным методом в стратегии снижения АД. Наличие в арсенале врача альтернативного метода лечения АГ является необходимым, поэтому развитие и изучение данного направления крайне важно.

Первые клинические исследования в области изучения радиочастотной (РЧ) денервации ПА SYMPPLICITY HTN-1 [5] и HTN-2 [6] продемонстрировали эффективность в снижении клинического АД у пациентов с резистентной АГ (РАГ). Однако ощутимый шаг назад произошел в 2014 г. в связи с публикацией результатов первого крупного рандомизированного клинического исследования (РКИ) SYMPPLICITY HTN-3 [7] с «имитацией процедуры», в котором у пациентов, которым выполнена процедура ренальной денервации (РДН), не отмечали значимой разницы в снижении АД в сравнении с группой пациентов, которым проводилась «имитация процедуры». После формальной неудачи данного метода в исследовании SYMPPLICITY HTN-3 с использованием одноэлектродной катетерной системы I поколения РДН практически изобретена заново. В первую очередь, радикально изменен дизайн, новые устройства стали мультиэлектродными, с трехмерным пространственным расположением электродов, гарантирующим полностью круговое воздействие и надлежащий контакт электродов со стенкой артерии. Другим важным усовершенствованием стала анатомическая оптимизация процедуры вмешательства с перераспределением воздействий в сегментарные ветви ПА, где почечные нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов [8, 9]. Новый этап развития начался с 2015 г. и ознаменовался стартом программы SPYRAL HTN, включившей в себя 2 тщательно разработанных рандомизированных исследования: SPYRAL HTN-OFF MED [8] и SPYRAL HTN-ON MED [9]. Эта программа легла в основу исследований II поколения – РДН 2.0. В настоящее время РДН 2.0 включает 3 РКИ с общим числом пациентов 150: SPYRAL HTN-OFF MED, RADIANCE-HTN SOLO [10], SPYRAL HTN-ON MED. Все исследования, включенные в программу РДН 2.0, продемонстрировали краткосрочную эффективность и безопасность РДН. Однако все еще не до конца известны долгосрочная эффективность и безопасность РДН устройствами нового поколения и возможность применения ее на гетерогенной популяции пациентов с АГ [8–10].

Как уже сказано, в области РДН проведены многочисленные клинические рандомизированные и нерандомизированные исследования, накоплен большой опыт. Тем не менее в клинических рекомендациях Европейского и Американского общества кардиологов практически не затронута тема РДН. До настоящего времени не существовало общего нормативного документа, который мог бы служить полноценным руководством по применению РДН. В связи с этим такие документы стали создаваться на уровне различных стран и регионов в качестве рекомендаций по применению РДН в клинической практике.

В 2018 г. опубликована Position paper по РДН, созданная экспертами Европейского общества кардиологов [11]. Общество кардиологов из Тайваня опубликовало в 2019 г. «Консенсус по лечению АГ методом ренальной денервации» [12]. В 2020 г. эксперты из кардиологических обществ стран Азии, Израиля и Италии также выпустили рекомендации по РДН. В этих документах представлен современный обзор литературы с акцентом на данные о безопасности и эффективности, приведены имеющиеся доказательства и мнения экспертов, клинические профили возможных кандидатов на РДН. Отражены особенности отбора пациентов с учетом не только значений АД, профиля сердечно-сосудистого риска, но и соблюдения режима назначенной терапии, переносимости, а также предпочтения пациентов. В этих документах также определены

требования к процедуре и центрам, в которых может выполняться РДН [13–15]. На основании существующих РКИ, а также опыта проведения РДН в России эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) представляют консенсус и взгляд на современную ситуацию в области РДН.

### Опыт тораколумбальной симпатэктомии

Несмотря на то что АГ является многофакторным заболеванием, важную роль в патогенезе первичной (эссенциальной) и в некоторых случаях – вторичной АГ отводят симпатической нервной системе. Считается, что вклад симпатической гиперактивности в поддержание устойчивой АГ обусловлен ее влиянием на различные физиологические функции почек [16]. В 1925 г. нейрохирург А. Adson из Mayo Clinic провел двустороннюю хирургическую денервацию почек для лечения злокачественной АГ [17]. Процедура осуществлялась путем декапсуляции или резекции ткани 1 ПА. Подобный метод лечения приводил лишь к умеренному и кратковременному эффекту. В связи с этим в 1930-х годах начали разрабатывать более радикальные формы хирургической симпатэктомии. В 1933 г. нейрохирург М. Peet (Мичиганский университет) представил первые данные по снижению АД путем тораколумбальной симпатэктомии с удалением дорсальных ганглиев на уровне ТIX–ТХII [18]. Значимый вклад в развитие симпатэктомии внес R. Smithwick [19]. В 1953 г. он сообщил о результатах 1266 случаев лечения злокачественной АГ путем тораколумбальной симпатэктомии с периодом наблюдения от 5 до 14 лет. Смертность через 5 лет составляла 19% в группе симпатэктомии и 54% в группе пациентов, получавших только медикаментозное лечение. Среди главных побочных эффектов операции выделялись постуральная гипотензия, импотенция, недержание мочи, синкопальные состояния. Высокий процент смертности и инвалидизации не позволил использовать эту методику в клинической практике.

В 2003 г. инженеры фирмы Ardian Inc. (USA) Dr. H. Levin и M. Gelfand предложили концепция эндоваскулярной денервации. Данный метод представлен как безопасный аналог хирургической симпатэктомии [5]. Процедура РДН направлена на снижение симпатической активности почек путем абляции периаортальных афферентных и эфферентных симпатических нервов с использованием различных видов энергии (РЧ, ультразвуковая – УЗ) или химических нейротоксинов (этанол, ботулинический токсин, гуанетидин и т.д.) [18]. В апреле 2007 г. доктор Н. Krum и его коллеги успешно выполнили первую чрескожную почечную симпатическую денервацию у пациента с РАГ [5].

### Эволюция устройств для РДН

Первым устройством для РДН стала система РЧ-абляции Symplicity, состоявшая из генератора радиочастотной энергии и неуправляемого абляционного катетера Symplicity Arch с одним монополярным электродом на дугообразной концевой части. Катетер совместим с 8F-проводниковым катетером. Однако широкое распространение получила обновленная версия данной системы с управляемым абляционным катетером Symplicity Ardian Renal Denervation System [5–7], который имел меньший диаметр, совместимый с проводниковым катетером 6F. С помощью специального рычага на ручке катетера оператор имел возможность отклонять концевую часть с расположенным на нем монополярным электродом, при этом другой кольцевой манипулятор на ручке катетера обеспечивал ступенчатое осевое вращение катетера с шагом в 45° для последовательного выполнения РЧ-воздействий по окружности артерии [5–7]. Результаты первых нерандомизированных и рандомизированных исследований с применением этого устройства (Symplicity HTN-1 и HTN-2) продемонстрировали выра-

\*Клиническое АД = офисное АД.

женный гипотензивный эффект после процедуры. Однако Symplicity HTN-3 поставило под сомнение эффективность процедуры [7, 20, 21]. Согласно проведенному анализу данных Symplicity HTN-3 выявлены существенные недостатки моноэлектродных катетеров. Так, дизайн моноэлектродных устройств, унаследованный от родительской технологии внутрисердечной абляции, обуславливал сложность правильного позиционирования РЧ-электродов и достижение хорошего контакта концевой электрода со стенкой артерии, а также широкий разброс зон воздействия, что не позволяло достичь полной денервации. В отличие от эндоваскулярных устройств, универсально использующих дизайн «over the wire» (т.е. безопасного введения по проводнику), абляционный катетер Symplicity Ardian реализован по примеру внутрисердечных катетерных электродов и вводился самостоятельно. Поэтому из соображений безопасности концевая часть данного катетера сделана довольно мягкой, чтобы избежать диссекции интимы при движении катетера в дистальном направлении. В результате плотно прижать концевой электрод к внутренней поверхности артерии довольно проблематично, особенно в области передней и задней стенок. Кроме того, предлагаемая техника пошаговой ротации катетера с интервалами в 45° для последовательного воздействия по окружности артерии в реальности часто оказывалась неосуществима. Из-за значительного перегиба проводникового и абляционного катетеров в устье ПА вследствие типично острого угла отхождения артерии от аорты ротация концевой части катетера становилась малоуправляемой – при осевом вращении кольцевого манипулятора на ручке катетера (или непосредственно самой ручки) положение концевой части менялось рывками на 360°, что не позволяло выполнять круговое воздействие. При этом каждая РЧ-апликация моноэлектродным катетером наносилась отдельно, что значительно удлиняло процедуру проведения и сопровождалось выраженным болевым синдромом. Таким образом, стало очевидно, что требовалось усовершенствование устройства для РДН [20, 21]. Так, на смену моноэлектродным катетерам пришли мультиэлектродные РЧ-системы, такие как: Symplicity Spyrax, OneShot system, EnligHTN system, Vessix Renal Denervation System. Преимуществом всех мультиэлектродных устройств является то, что при развертывании они обеспечивают фиксированную установку нескольких электродов равномерно по окружности артерии с хорошей силой прижатия к стенке артерии. Это позволяет гарантированно выполнять полностью круговое воздействие, повысить эффективность РЧ-нагрева ткани, увеличить количество апликаций, сократить время процедуры. Одним из первых таких устройств стал Vessix Renal Denervation System [22]. Vessix представляет из себя баллонный катетер, на поверхности которого находится от 4 до 6 электродов. Преимущество данной системы – наличие биполярных электродов на поверхности баллона. Биполярные электроды обеспечивают (одназначное) узконаправленное распространение РЧ-энергии между контактами электрода, что позволяет использовать малую мощность (1 Вт) и, как следствие, уменьшить повреждение окружающей ткани. Баллонное строение катетера позволяет проводить абляции одновременно по всей окружности сосуда. Малая мощность воздействия является следствием высокой эффективности резистивного нагрева ткани между близко расположенными контактами биполярных электродов, при котором пороговая температура контакта электрода с тканью, например 70°C, достигается быстрее и при меньшей мощности тока. При достижении этой температуры срабатывает защитный алгоритм управления подачей РЧ в генераторе – режим контроля температуры, и мощность подаваемой энергии автоматически снижается. Однако высокая эффективность РЧ-нагрева ткани, к сожалению, еще не означает высокой эффективности повреждения почечных нервов. Ток малой мощности в направлении, параллельном стенке артерии, нагревает, пусть и эффективно, только поверхностный слой ткани – саму стенку. В то время как,

согласно исследованию K. Sakakura (2014 г.), около 60% почечных нервов находится на глубине 2 мм и более от просвета артерии. Кроме того, баллонная конструкция означает, что во время развертывания устройства и выполнения воздействия кровотоки по артерии прекращаются, что требует ограничения времени воздействия. В совокупности малая мощность воздействия, направление тока параллельно ходу артерии, а не вглубь ткани и ограниченная длительность воздействия (30 с) приводят к тому, что воздействие является поверхностным и денервируются только волокна, близко расположенные к просвету артерии, в то время как большая часть почечных нервов может оставаться интактной.

В настоящее время наибольшее клиническое подтверждение безопасности и эффективности имеет катетер Symplicity Spyrax [8, 9]. Данный тип катетера принципиально отличается от других РЧ-устройств. Symplicity Spyrax – это спиралевидный катетер, на поверхности которого расположены 4 электрода. Устройство снабжено функцией контролируемой подачи энергии по нескольким параметрам, включающим абсолютные значения, относительную динамику импеданса и температуры электрода во время подачи энергии, а также автоматического прекращения воздействия при отклонении этих параметров от заданных интервалов. Например, отсутствие нарастания температуры в начале воздействия расценивается как отсутствие эффективного контакта с тканью, быстрое нарастание температуры – как опасно малый диаметр сосуда, большой исходный импеданс – как положение электрода внутри проводникового катетера, а резкое увеличение импеданса – как потеря контакта со стенкой и т.д. Мониторинг параметров осуществляется с помощью датчиков. В отличие от других катетеров Spyrax имеет длину 117 см, что дает возможность использовать радиальный доступ для РДН. Это особенно важно у пациентов с высоким АД из-за увеличения риска развития периферических осложнений. Главным преимуществом данного типа устройства, принципиально отличающего его от моноэлектродных и других мультиэлектродных систем, является универсальный размер катетера, который позволяет проводить апликации в сосудах диаметром от 3 мм. Подобное техническое преимущество привело к внедрению новой техники проведения РДН, когда абляции производятся не только в основном стволе ПА, но и в ее дистальных ветвях.

Эволюция устройств для РДН стала причиной внедрения в клиническую практику систем с УЗ-подачей энергии. Система Paradise [10] является первой УЗ-системой для денервации ПА. Применение системы Paradise продемонстрировало хороший гипотензивный эффект у пациентов с неконтролируемой АГ в исследованиях RADIANCE-HTN и RADIANCE-HTN SOLO [10].

Попытки внедрения альтернативных подходов проведения десимпатизации ПА привели к созданию химической денервации путем инъекций алкоголя или других нейротоксических агентов в адвентицию ПА. Для химической денервации используют алкоголь, ботулинический токсин, гуанетидин.

### Результаты клинических исследований РДН

SYMPPLICITY HTN-1 [5] – первое клиническое исследование РДН, проводившееся в Европе и Австралии. Это открытое нерандомизированное исследование, включавшее 50 пациентов со средним клиническим АД – 177/101 мм рт. ст. и на фоне приема в среднем 4,7 АГП, из которых у 45 выполнена процедура РДН. В исследовании показано, что процедура РДН с применением моноэлектродного катетера приводила к значимому и стабильному снижению клинического АД на 27/17 мм рт. ст. через 12 мес наблюдения. В расширенное исследование SYMPPLICITY HTN-1 вошли 153 пациента, по 88 пациентам имелись данные через 36 мес наблюдения, согласно которым зафиксировали значимое снижение клинического АД на 32/14 мм рт. ст. При этом РДН зарекомендовала себя как безопасный метод: выявлен только 1 случай стеноза ПА, потребовавший проведения стентирования [5, 23].

**Данные SYMPLICITY HTN-3 и исследований II поколения РДН 2.0**  
**Data from SYMPLICITY HTN-3 and II generation studies of radio frequency denervation (RFD) 2.0**

	<b>SYMPLICITY HTN-3</b>	<b>SPYRAL HTN-OFF MED</b>	<b>SPYRAL HTN-ON MED</b>	<b>RADIANCE-HTN SOLO</b>
Число пациентов	530	80	80	146
Устройство	Ardian Symplicity (Medtronic)	Spyral (Medtronic)	Spyral (Medtronic)	Paradise (ReCor Medical)
Критерии включения	Клиническое САД $\geq 160$ мм рт. ст. По данным СМАД: САД $\geq 135$ мм рт. ст. Прием более 3 АГП в максимально переносимых дозировках, включая диуретик	Клиническое САД 150–170 мм рт. ст. и ДАД $\geq 90$ мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. Отмена АГП	Клиническое САД 150–179 мм рт. ст. и ДАД $\geq 90$ мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. На фоне приема 1–3 АГП, включая диуретик	По данным СМАД: САД 135–169 мм рт. ст. и ДАД 85–104 мм рт. ст. Отмена АГП
РДН-группа/группа «имитация процедуры», n	364/171	38/42	38/42	74/72
Период наблюдения, мес	6	3	6	2
Динамика клинического САД, мм рт. ст.	-14,1	-10,0	-9,4	-10,8
Динамика клинического ДАД, мм рт. ст.	-6,6	-5,3	-5,2	-5,5
Динамика САД по данным СМАД, мм рт. ст.	-6,75	-5,5	-9,0	-7,0
Динамика ДАД по данным СМАД, мм рт. ст.	-4,1	-4,8	-6,0	-4,4

Исследование SYMPLICITY HTN-2 [6] – первое открытое рандомизированное исследование, включавшее пациентов с РАГ на фоне приема 3 и более АГП. 106 (56%) из 190 пациентов, подходящих для исследования, случайно разделены на группу «РДН» (n=52) и контрольную группу (n=54). Через 6 мес клиническое систолическое АД (САД)/диастолическое АД (ДАД) снизилось на 33/11 мм рт. ст. в группе РДН, в то время как в группе контроля значимого снижения АД не зарегистрировали. Через 36 мес после вмешательства снижение клинического АД в группе пациентов, которым проводилась процедура, сохранялось и составляло 33/14 мм рт. ст. Среди осложнений процедуры зафиксированы 1 гематома и 1 случай диссекции ПА. В отдаленном периоде наблюдения зарегистрированы 2 случая острой почечной недостаточности, которые впоследствии полностью купированы, а также 15 случаев повышения АД, потребовавшие госпитализации [24].

После успеха SYMPLICITY HTN-1 и HTN-2 научное сообщество ожидало увидеть еще более однозначное подтверждение эффективности РДН [5, 6]. SYMPLICITY HTN-3 стало первым крупным рандомизированным «имитация-контролируемым» исследованием. В SYMPLICITY HTN-3 включены 530 пациентов с РАГ, рандомизированных в группы в соотношении 2:1 для выполнения РДН или «имитации процедуры». Через 6 мес в группе РДН отмечали снижение клинического САД на 14,1 мм рт. ст. При анализе группы пациентов, которым проводилась «имитация процедуры», также зарегистрировали достоверное снижение клинического САД на 11,7 мм рт. ст. При этом достоверной разницы между группами не наблюдали ( $p=0,26$ ). Таким образом, в отличие от предшествовавших исследований SYMPLICITY HTN-3 не смогло продемонстрировать ожидаемую эффективность процедуры [7].

Из-за неудовлетворительных результатов исследования SYMPLICITY HTN-3 эффективность РДН оказалась под вопросом. Однако при дальнейшем анализе выявлены некоторые факторы, которые могли повлиять на эффективность процедуры:

1) некорректный отбор пациентов (менее выраженный гипотензивный эффект у пациентов с изолированной систолической гипертензией, возможно, в силу повышенной жестко-

сти сосудов, нежели симпатической гиперактивности как первичного механизма гипертензии);

2) критерии включения основывались только на измерениях клинического АД;

3) особенности приема и коррекции дозировок препаратов (режим применения АГП изменен во время наблюдения у 40% пациентов);

4) особенности проведения процедуры (только 5% пациентов выполнена двусторонняя полная абляция);

5) недостаточный опыт интервенционных специалистов, выполнявших процедуру;

6) значимое число «нереспондеров», из которых 26% пришлось на афроамериканцев [20, 21].

Новое поколение исследований – РДН 2.0 тщательно спланировано с учетом ошибок, допущенных в SYMPLICITY HTN-3. В исследованиях устройств II поколения внесены следующие изменения: внедрены принципиально новые устройства, оптимизирована техника проведения процедуры. В 2015 г. стартовали исследования РДН 2.0, куда вошли SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED и RADIANCE-SOLO [8–10].

SPYRAL HTN-OFF MED [8] – проспективное многоцентровое слепое рандомизированное исследование. В SPYRAL HTN-OFF MED включены 80 пациентов, не применявших ранее АГП, или пациентов, которым препараты можно отменить. Критериями включения являлись САД от 150 до 180 мм рт. ст. по данным клинического измерения и от 140 до 170 мм рт. ст. по данным суточного мониторинга АД (СМАД) через 3–4 нед после отмены АГП. Через 3 мес в группе РДН отмечали достоверное снижение САД и ДАД по данным измерения клинического АД и СМАД на 10,0/5,3 и 5,5/4,8 мм рт. ст. соответственно. В группе, где проводилась «имитация процедуры», достоверных изменений АД не зарегистрировали. Осложнений, связанных с РДН, не выявили.

В таблице приведены сводные данные исследований I и II поколения.

SPYRAL HTN-ON MED [9] – проспективное многоцентровое слепое рандомизированное исследование, проводимое параллельно SPYRAL HTN-OFF MED, результаты которого должны были доказать возможность применения РДН в клиниче-

ской практике. Критерии включения аналогичные SPYRAL HTN-OFF MED, но на фоне приема 1–3 АГП. Через 6 мес после РДН продемонстрировали достоверное снижение клинического и суточного САД и ДАД на 9,4 и 5,2 мм рт. ст., по сравнению с группой «имитация процедуры» – 2,6 и 1,7 мм рт. ст. Осложнения после РДН также не выявлены.

RADIANCE-HTN SOLO [10] – проспективное многоцентровое слепое рандомизированное «имитация-контролируемое» исследование, проводившееся в США и Европе с применением УЗ-системы ReCor Medical Paradise System, предназначенной для денервации ПА. Критерии включения несколько отличались от исследований SPYRAL HTN: по данным СМАД дневное АД должно составлять от 135/85 до 170/105 мм рт. ст. через 4 нед после отмены АГП. Через 2 мес после вмешательства по данным СМАД отмечали снижение дневного САД в группе РДН на 8,5 мм рт. ст., а в группе «имитация процедуры» – только на 2,2 мм рт. ст.

Все 3 исследования демонстрируют, что РЧ- или УЗ-РДН приводит к одинаковому и клинически значимому снижению САД у пациентов с умеренной или неконтролируемой АГ (в среднем на 10 мм рт. ст. по данным клинического измерения и 6–9 мм рт. ст. по данным СМАД) в сравнении с пациентами, которым проводилась «имитация процедуры». Однако необходимы дальнейшие более крупные исследования для окончательной оценки эффективности снижения уровня АД и отдаленной безопасности метода.

## Регистры

В настоящее время проводится несколько регистров по РДН. Глобальный регистр SYMPPLICITY Global SYMPPLICITY Registry (GSR) – крупнейший проспективный открытый многоцентровой регистр пациентов, которым выполнена РДН с применением различных катетеров Symplicity. Данный регистр инициирован с целью оценки интраоперационной и долгосрочной послеоперационной безопасности, а также эффективности РДН в реальной клинической практике. Согласно полученным результатам процедура РДН способствовала достоверному и клинически значимому снижению АД (клинического САД на 17 мм рт. ст.), сохранявшемуся в течение 3 лет после процедуры. У большинства пациентов удалось достигнуть значений АД ниже 140 мм рт. ст. За 3 года число пациентов, у которых клиническое САД в течение 3 лет снизилось ниже уровня 140 мм рт. ст., увеличилось с 13 до 39% от исходного показателя, что говорит о лучшем контроле уровня АД. Снижение АД отмечали у пациентов, которым назначены в среднем 4 или более АГП. Важно, что достигнуты устойчивые результаты при проведении РДН у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с различной сопутствующей патологией, в том числе сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, изолированной систолической АГ или РАГ. По истечении 3 лет после выполнения процедуры РДН сохранялся благоприятный профиль безопасности с частотой стеноза ПА 0,3%, что укладывалось в пределы ожидаемого диапазона для тех пациентов с АГ, которым РДН не выполнена. Набор пациентов продолжается, и в настоящее время включены около 3 тыс. человек из 134 центров стран Западной и Восточной Европы, Латинской Америки, Южной Африки, стран Среднего Востока, Азии, Канады, Австралии и Новой Зеландии, России [25, 26].

Помимо GSR, существует ряд национальных регистров в разных странах. Регистр Austrian Transcatheter Renal Denervation (TREND) [27] включал 407 пациентов из 14 австрийских центров в период с апреля 2011 по сентябрь 2014 г. Результаты регистра TREND продемонстрировали, что применение РДН значительно снизило АД по данным СМАД на 11/6, 8/4, 8/5 и 10/6 мм рт. ст. через 2–6 нед, 3, 6 и 12 мес соответственно. Подобные результаты продемонстрированы в южнокорейском и шведском регистре [28, 29].

Несмотря на полученные данные, до сих пор неизвестно, какая категория пациентов может получить наибольший эф-

фект от РДН. В регистре TREND показали, что исходный уровень АД по данным СМАД является главным предиктором выраженности гипотензивного эффекта после РДН. Общие данные по SYMPPLICITY HTN-3 и GSR показали, что снижение АД после РДН среди пациентов с изолированной систолической гипертензией (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.) менее выражено по сравнению с пациентами с систоло-диастолической гипертензией. Однако пациенты в обеих группах не отбирались по демографическому признаку. Так, пациенты с систоло-диастолической гипертензией были моложе, имели меньше сопутствующих заболеваний, а также более высокие исходные показатели САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с пациентами с изолированной систолической гипертензией, что могло повлиять на результаты.

## Опыт проведения РДН в РФ

В 2011 г. в РФ проведена первая процедура РДН с применением моноэлектродной системы Symplicity Ardian Renal Denervation System [30]. В 2011 г. Россия вступила в GSR. В настоящее время включен 181 пациент.

Результаты годичного наблюдения за 27 пациентами после РДН катетером Symplicity Flex (Ardian) продемонстрировали стойкий антигипертензивный эффект [31]. Всего в РФ провели около 100 процедур РДН с использованием этой системы. Symplicity (Ardian) Renal Denervation System применялась в рамках научно-исследовательских и диссертационных работ, где помимо оценки безопасности и эффективности устройства проводили поиск предикторов положительного ответа на РДН. Так, на основании анализа 21 пациента выявили, что маркерами эффективности денервации могут являться исходные цифры среднесуточного САД (более 151 мм рт. ст. по данным СМАД), временные параметры variability сердечного ритма (BCP): SDNN (общего показателя BCP, отражающего все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность в течение периода записи) и SDANN (показателя вариабельности в среднем за 5 мин), а также наличие ортостатической гипотензии [32]. В одной из диссертационных работ по изучению РДН выявили, что значение спектральных плотностей LH/HF (соотношение низко- и высокочастотных волн) по данным спектрального анализа BCP рекомендуется учитывать для прогнозирования эффективности РДН. При величине данного показателя  $\geq 2$  проведение РДН может быть нецелесообразным [33]. В 2016 г. опубликованы результаты одноцентрового исследования, где анализ 23 пациентов продемонстрировал, что оценка исходных значений САД и  $\beta$ -адренореактивности позволяет определить целесообразность выполнения РДН с целью снижения АД [34].

Для поиска предикторов непосредственной эффективности процедуры проводили исследование E. Pokushalov и соавт., где 13 пациентам с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий и неконтролируемой АГ проводили изоляцию устьев легочных вен и РДН. Для максимальной эффективности десимпатизации перед и после каждой абляции на эту область наносились высокочастотные стимуляции (ВС). Считали, что РДН успешно достигнута, когда после нанесения ВС происходило одновременное снижение АД. При анализе полученных данных выявили выраженное снижение профиля САД и ДАД [35]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения в более крупных исследованиях.

В России активно изучается кардиопротективное действие РДН. Анализ данных 84 пациентов показал регресс гипертрофии левого желудочка после РДН через 1 год после вмешательства, а субэндокардиальное повреждение, выявленное у 100% больных по данным магнитно-резонансной (МР) томографии сердца, регрессировало уже через 6 мес после процедуры [36, 37]. Уже в 2015 г. опубликованы данные, подтверждающие снижение массы миокарда у 36,7% и положительные изменения диастолической дисфункции у 31% пациентов

после РДН. Широко освещены вопросы нефропротективного влияния РДН [37]. В России изучается действие РДН у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В ряде работ показали влияние процедуры на углеводный обмен в течение 1 года, а также противовоспалительный и нефропротективный эффекты у данной группы пациентов [38].

Новым этапом развития РДН в России стало внедрение в клиническую практику мультиэлектродных катетеров. В декабре 2016 г. в России проведена первая процедура РДН с применением мультиэлектродного катетера Vessix [39]. После публикации положительных результатов РДН 2.0 в РФ также начали активно внедрять мультиэлектродные устройства Symplicity Spyrал в рамках научно-исследовательских работ. В настоящее время в России провели около 200 процедур РДН различными устройствами II поколения. В июне 2020 г. опубликованы данные 32 пациентов, которым проведена процедура РДН с применением Symplicity Spyrал [40]. Результаты продемонстрировали выраженный гипотензивный эффект через 6 мес наблюдения как по данным клинического контроля, так и по данным СМАД. Осложнений, связанных с процедурой, не зарегистрировали. Полученные данные сопоставимы с описанными исследованиями устройств II поколения.

В РФ разработана эффективная анатомическая оптимизация метода РДН путем смещения воздействий в сегментарные ветви ПА, где почечные нервы наиболее доступны для эндоваскулярного воздействия – дистальная РДН, которая используется сегодня во всем мире. Обоснование и первый опыт применения данного подхода представлены в 2015 г. в диссертационной работе С.Е. Пекарского. Согласно данным по анатомии почечного сплетения, полученным при изучении анатомического строения, почечные нервы берут начало из нескольких отдельных источников в верхней части брюшной полости (ганглии чревного и верхнебрюшечного сплетения, большой и малый чревные нервы), откуда они направляются прямо к почке, образуя треугольное сплетение с широким проксимальным основанием у аорты и дистальной вершиной в воротах почки. Такое образом, почечные нервы малодоступны для эндоваскулярного воздействия из проксимальной и средней 1/3 ствола ПА, где они проходят на значительном расстоянии от артерии, но практически полностью попадают в пределы его досягаемости в зоне бифуркации и сегментарных ветвей, где эти нервы максимально концентрируются вокруг почечных сосудов. Соответственно, эффективность РДН может быть существенно повышена при переносе воздействий из ствола в сегментарные ветви. Данная гипотеза протестирована в двойном слепом рандомизированном исследовании (NCT02667912), первичные результаты которого опубликованы в 2017 г. Целью исследования являлась оценка эффективности РДН путем дистальной абляции. В исследование включен 51 пациент, больные рандомизированы в соотношении 1:1 в зависимости от техники проведения абляции. Одной группе проводилась РДН основного ствола, т.е. стандартная техника, а в другой – денервация дистальных ветвей основных ПА. В общей сложности дистальная РДН выполнена у 25 пациентов, у остальных 26 вмешательство провели в стволе ПА. Исходно группы существенно не отличались между собой. Технический успех вмешательства (минимум 4 успешных воздействия в артерии) составил 100% в обеих группах. В среднем количество воздействий в группах приблизительно одинаковое (группа дистальной терапии:  $13,6 \pm 1,8$ ; обычная группа вмешательства:  $12,7 \pm 1,4$ ). Интраоперационная ангиография не выявила повреждений ПА в результате РЧ-воздействия, включая сегментарные ветви в группе дистального лечения. Серьезных осложнений также нет. Одно малое осложнение – постпункционная псевдоаневризма бедренной артерии – произошло у пациента из группы дистальной терапии. Через 6 мес обследовали 45 пациентов: 24 после дистальной РДН и 21 – после традиционного типа вмешательства. Снижение 24-часового САД по отношению к исходному в группе РДН составило  $-21,1$  мм рт. ст. (95% доверительный интервал –

ДИ  $-13,5--28,7$ ),  $p < 0,001$  против  $-10,3$  мм рт. ст. в группе контроля (95% ДИ  $-3,0--17,6$ ) мм рт. ст.,  $p = 0,005$ , разница между группами:  $10,8$  (95% ДИ  $0,3--21,4$ ) мм рт. ст.,  $p = 0,045$ . Значимых изменений функции почек не выявили ни в одной из групп. Среднее количество принимаемых препаратов в группах достоверно не различалось и существенно не менялось на протяжении наблюдения. Результаты данного исследования доказали возможность значительного повышения эффективности РДН с помощью анатомической оптимизации вмешательства без увеличения риска осложнений [41]. Сегодня доступны результаты трехлетнего наблюдения: в рамках данного исследования обследовали 39 пациентов (21 – после дистальной РДН и 18 – после РДН в стволе ПА). В группе дистального вмешательства 24-часовое АД оставалось значительно ниже дооперационных значений, в среднем на  $-16,9$  (95% ДИ  $-27,3--6,5$ )/ $-8,5$  (95% ДИ  $-14,2--2,9$ ) мм рт. ст.,  $p = 0,002/0,004$  (систолическое/диастолическое соответственно). В группе РДН в стволе ПА снижение 24-часового АД меньше почти в 2 раза и статистически незначимо:  $-8,7$  (95% ДИ  $-19,6--2,2$ )/ $-5,8$  (95% ДИ  $-11,8--0,1$ ). Достоверного снижения почечной функции не зафиксировали. Таким образом, дистальная денервация обеспечивает мощный антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение не менее 3 лет. Также протестирована применимость предложенной анатомической оптимизации вмешательства для баллонного устройства Vessix Reduce в исследовании с аналогичным дизайном и в аналогичной популяции пациентов [42]. В двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами включены 23 пациента с РАГ, из них 11 – в группу дистальной денервации и 12 пациентов – в группу РДН в стволе ПА. При использовании баллонного устройства в сегментарных ветвях потенциальную проблему представлял разный диаметр ветвей, формально требовавший использования нескольких баллонов разного размера за одну процедуру. Решение проблемы нашли в виде использования в сосудах разного диаметра одного баллона наибольшего размера – 6 мм, но не полностью раскрытого, при этом контакт электродов со стенкой артерии парадоксально лучше при неполном раскрытии баллона, возможно, вследствие того, что не полностью раскрытый баллон под небольшим давлением является более комплаентным и более полно прилегает к стенкам ветвей, для которых характерна выраженная изогнутость, тогда как полностью раскрытый баллон под максимальным давлением обеспечивает эффективное прижатие всех электродов только в прямых участках длиной 2 см. Через 1 год после вмешательства обследовали 18 пациентов, 9 – в группе дистальной РДН и 9 – в группе денервации в стволе ПА. В группе дистальной РДН выявили выраженное снижение АД по данным СМАД:  $-14,6$  (95% ДИ  $-27,1--2,2$ )/ $-6,5$  (95% ДИ  $-14,6--1,5$ ) мм рт. ст., систолическое/диастолическое соответственно, в то время как в группе стандартной РДН изменение данного показателя близко к нулевому  $-1,6$  (95% ДИ  $-14,0--10,8$ )/ $1,0$  (95% ДИ  $-6,2--8,2$ ). Из-за малой численности групп статистическая значимость различий не достигнута, однако эффект анатомической оптимизации очевиден. Успешный опыт использования устройств Symplicity Spyrал и Vessix Reduce в сегментарных ветвях ПА свидетельствует о применимости предлагаемой анатомической оптимизации метода для современных систем РДН, использующих РЧ-воздействие.

### Показания к проведению процедуры РДН

Несмотря на то что при анализе данных, полученных в SYMPPLICITY HTN-3, найдены серьезные ошибки, которые повлияли на результаты, интерес и доверие медицинского сообщества к РДН уменьшились. Так, в клинических рекомендациях ESC/ESH 2018 можно отметить снижение класса и уровня доказательности до IIIb [3]. На основании ESC/ESH (2018 г.) рекомендовано:

1. Проведение РДН только в рамках регистров или клинических исследований, пока не будут получены данные о ее эффективности и безопасности в более крупных РКИ.

2. Проведение РДН только после исключения вторичного генеза АГ и отсутствия противопоказаний со стороны почек и ПА.

Следует подчеркнуть, что на момент выхода данных рекомендаций методика проведения РДН уже практически полностью изменена. Во-первых, все последующие РКИ имели дизайн исследований, который кардинально отличался от предыдущих (критерии включения, контроль приема АГП и т.д.). Во-вторых, разработаны и внедрены новые устройства и катетеры для РДН. В-третьих, радикально изменена техника проведения абляций. Исследования II поколения РДН 2.0 с общим числом пациентов 150 человек, которым выполнена РДН с применением дистальной РЧ- или УЗ-абляции, продемонстрировали клинически достоверное и стойкое снижение АД (САД по данным клинического измерения – на 10 мм рт. ст. и по данным СМАД – на 6–9 мм рт. ст.) через 2–6 мес после процедуры, без зарегистрированных случаев осложнений [8–10]. Несмотря на воодушевляющие результаты РДН 2.0, все еще остаются нерешенными следующие вопросы:

- 1) эффективность и безопасность процедуры в отдаленном периоде (опубликованы данные наблюдения в течение 3 лет);
- 2) отсутствие методов оценки степени десимпатизации нервных волокон;
- 3) отсутствие предикторов успешного ответа;
- 4) влияние процедуры на снижение риска осложнений АГ со стороны органов-мишеней.

#### Оценка АД

До начала программы SPYRAL HTN исследования по изучению РДН включали пациентов с РАГ, которая определялась как клиническое САД > 140 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст. на фоне приема 3 и более АГП, в том числе – диуретика. В SYMPLICITY HTN-3 включены пациенты с тяжелой РАГ, у которых клиническое САД в среднем составляло 180 мм рт. ст., при этом показатели ДАД не учитывались вовсе. В результате 1/3 пациентов имели изолированную систолическую гипертензию. Подобные критерии привели к тому, что включены пациенты, у которых имела место повышенная жесткость сосудов. Вероятнее всего, в этой популяции пациентов симпатическая активность вносила меньший вклад в поддержание повышенного АД, нежели ремоделирование сосудистой стенки. Данные GSR подтверждают, что пациенты с изолированной систолической АГ менее чувствительны к РДН, чем пациенты с систоло-диастолической АГ [20, 21].

Анализ данных SYMPLICITY HTN-3 показал, что исходный уровень АД ассоциирован с более выраженным гипотензивным эффектом РДН. Это привело к тому, что в исследованиях II поколения критерии включения расширены. Так, в SPYRAL HTN-ON MED критериями включения являлись следующие параметры: САД 150 и 180 мм рт. ст. и ДАД 90 мм рт. ст. по данным клинического измерения на фоне приема 1–3 АГП. Это свидетельствует о том, что РДН не следует рассматривать исключительно как метод лечения с РАГ. Важно отметить, что в отличие от SYMPLICITY HTN-3 при включении пациентов в РДН 2.0 учитывали уровень ДАД для исключения пациентов с изолированной систолической АГ. В исследовании RADIANCE-HTN SOLO во избежание влияния самой процедуры проведения СМАД на качество сна пациентов и негативного влияния на величину ночного АД использованы параметры дневного АД. Так, критериями включения являлись среднеедневное САД > 135 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст. по данным СМАД на фоне приема 2 препаратов. В исследованиях устройств II поколения всем пациентам оценка АД проводилась не только по данным клинического измерения, но и по данным СМАД как до, так и после процедуры.

Из приведенных данных из исследований РДН 2.0 следует, что наличие комбинированной систоло-диастолической гипертензии является наиболее достоверным критерием ответа. Основываясь на полученных результатах, рекомендуется проведение РДН у пациентов, подходящих по следующим критериям: клиническое АД > 150/90 мм рт. ст. и среднеедневное

САД > 135 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст. или среднесуточное САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 80 мм рт. ст. по данным СМАД на фоне приема 1–3 АГП, но при отсутствии противопоказаний со стороны ПА и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [8–11].

#### Оценка ЧСС

Анализ SPYRAL HTN-OFF MED продемонстрировал более выраженный гипотензивный эффект РДН у пациентов со среднесуточной ЧСС более 73,5 уд/мин (по данным суточного мониторинга по Холтеру). Так, в группе пациентов, у которых ЧСС превышала медиану (>73,5 уд/мин) отмечали снижение САД и ДАД на 10,7 и 7,5 мм рт. ст. соответственно, в то время как у пациентов с ЧСС ниже медианы не отмечали достоверного снижения АД. Эти данные подтверждают, что исходный уровень ЧСС может быть использован для непрямой оценки степени симпатического влияния на течение АГ. Таким образом, чем выше исходный уровень ЧСС (более 73 уд/мин), тем больше снижение АД после РДН. Рекомендовано использование показателя среднего ЧСС при отборе пациентов для проведения процедуры РДН [43].

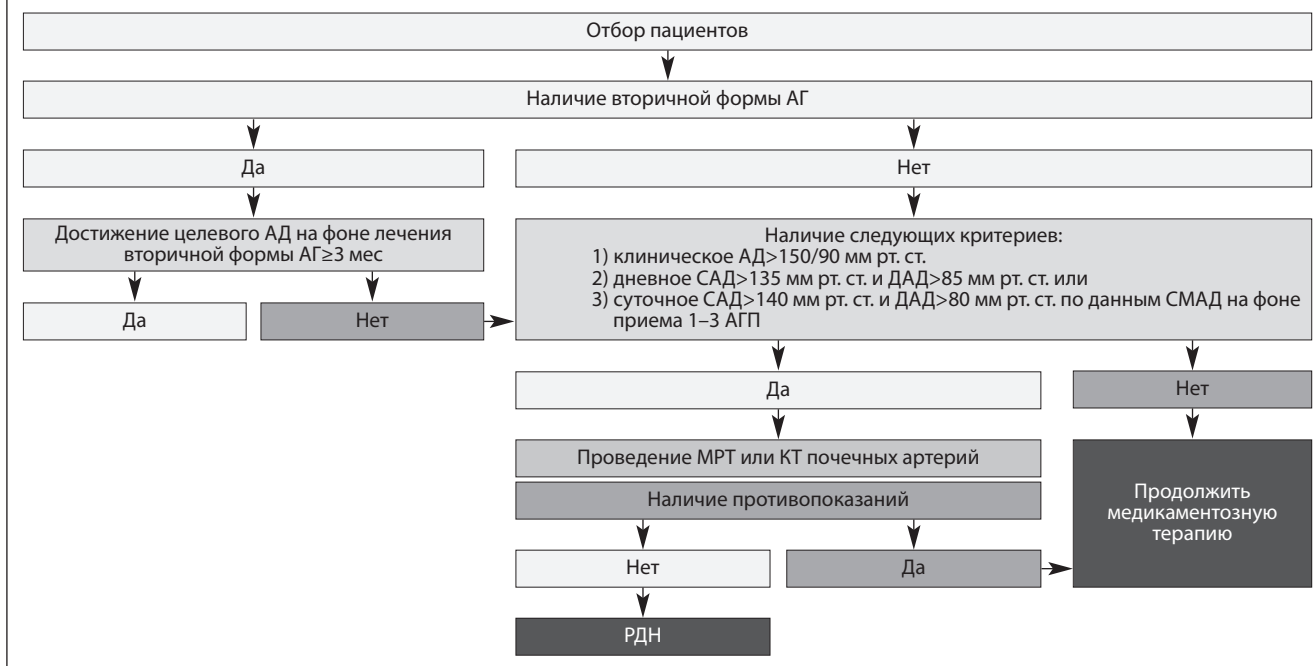
#### РДН у пациентов с вторичными формами АГ

Общая распространенность вторичной АГ составляет 5–10% среди всех пациентов с АГ, а среди РАГ значительно выше и достигает 20–35%. В ретроспективном исследовании Savard и соавт. обследованы 200 пациентов с РАГ для отбора кандидатов на РДН, у 113 (56,5%) из них диагностировали вторичную форму АГ.

При назначении РДН в качестве основного варианта лечения тщательная оценка наличия вторичной АГ крайне важна. При выявлении вторичной АГ, в первую очередь, лечение должно быть направлено на устранение причины (первичный альдостеронизм, препарат- или алкогольиндуцированная АГ, стеноз ПА, синдром обструктивного апноэ сна – СОАС, другие варианты эндокринной АГ), вызвавшей появление заболевания. Стоит помнить, что наличие вторичной причины АГ не исключает сосуществование и эссенциальной АГ. В настоящее время существуют данные, что наличие вторичной причины АГ не должно рассматриваться как абсолютное противопоказание к РДН. В литературе описано небольшое количество данных об эффективности РДН в данных подгруппах пациентов. Учитывая клиническое влияние неконтролируемой АГ на прогноз заболевания, РДН может рассматриваться как метод лечения у пациентов с вторичной формой АГ при недостижении целевого уровня АД по данным СМАД через 3 мес и более после лечения основной причины, вызвавшей формирование АГ [44–48].

СОАС является одной из самых распространенных причин формирования вторичной АГ. Так, в клинической практике почти каждый 3-й пациент с неконтролируемой АГ имеет среднюю или тяжелую степень СОАС. У пациентов с СОАС при анализе данных SYMPLICITY HTN-3 через 6 мес после РДН выявили снижение клинического САД на 17,0 мм рт. ст., а в группе «имитация процедуры» – только на 6,3 мм рт. ст. ( $p=0,01$ ). При этом у пациентов без СОАС после РДН также отмечали снижение клинического САД на 14,7 мм рт. ст., а в группе «имитация процедуры» – на 13,4 мм рт. ст. Эти данные подтверждаются результатами GSR, где у 205 пациентов с СОАС отмечали статистически значимое снижение клинического и суточного САД и ДАД (-14 и -4,9 мм рт. ст. соответственно) [49]. При этом снижение АД не ассоциировано с длительностью применения СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP). Одно из исследований, включавшее 60 пациентов с РАГ и тяжелой степенью СОАС (индекс апноэ/типопноэ > 15), продемонстрировало, что в группе РДН снижение клинического и суточного АД устойчивое и сопровождается значительным улучшением эхокардиографической картины и снижением тяжести

**Алгоритм ведения пациентов перед РДН.**  
**Algorithm for managing patients before RFD.**



СОАС. Таким образом, рекомендуется проведение РДН в качестве дополнительного метода лечения АГ у пациентов с СОАС, у которых не достигнут целевой уровень АД на фоне лечения основной причины АГ в течение 3 мес и более [50, 51].

**Алгоритм обследования перед проведением РДН**

В случае принятия решения о выполнении РДН на дооперационном этапе необходима оценка ключевых факторов:

- 1) состояние ПА, оцениваемое при компьютерно-томографической (КТ)- или МР-ангиографии почечных сосудов;
- 2) оценка функции почек;
- 3) наличие неконтролируемой АГ по данным СМАД;
- 4) выявление вторичных причин АГ.

**Оценка состояния ПА**

Перед проведением РДН всем пациентам рекомендовано выполнение предоперационной КТ- или МР-ангиографии для выявления патологии ПА. Выявление фибромышечной дисплазии является абсолютным противопоказанием к проведению РДН. Наличие стеноза ПА (за счет атеросклеротической бляшки – АСБ) является относительным противопоказанием к проведению РДН. При этом абляция стенозированного участка ПА запрещена, а возможность проведения РДН в непораженной части ПА зависит от тщательной оценки гемодинамической значимости АСБ, ее локализации и распространенности. В случае необходимости выполнения РДН у пациента со стентом в ПА рекомендуется выполнение абляции более чем в 2 мм от стентированного участка [51–53].

Визуализация ПА также необходима для оценки диаметра ПА и наличия добавочных ветвей для понимания объема планируемого вмешательства. Диаметр ПА должен быть не менее 3 мм для использования устройств II поколения.

**Оценка функции почек**

В большинстве исследований пациенты с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не включены [8]. Однако выявлена связь между симпатической гиперактивностью и степенью тяжести хронической болезни почек (ХБП). Данный факт свидетельствует о том, что РДН может быть эффективна у пациентов с ХБП умеренной тяжести [54].

**Методика проведения РДН**

**Четырехточечная абляция**

Как упоминалось, недостаточная эффективность РДН в исследовании SYMPPLICITY HTN-3 могла быть связана с неполной денервацией. Однако в данном исследовании показано выраженное снижение клинического и суточного САД и ДАД при выполнении денервации обеих ПА с помощью мультиэлектродного катетера (четырёхточечная абляция). Доклиническое гистологическое исследование нервных волокон у свиней, которым выполнена абляция с применением моноэлектродных устройств, продемонстрировало воздействие РЧ-денервации только на 25% окружности артерии [55]. Следовательно, требуется по меньшей мере 4 абляции на разные квадранты артерии (верхний, нижний, передний и задний) для достижения полноценного эффекта по всему диаметру сосуда. Учитывая недостатки катетера I поколения, созданы мультиэлектродные катетеры (Symplicity Spyral, OneShot system, EnligHTN system, Vessix Renal Denervation System, ThermoCool catheter) для достижения четырехточечной абляции.

**Абляция дистальных сегментов артерии и ее ветвей**

Последние гистологические исследования показали, что почечные симпатические нервы, расположенные ближе к просвету сосудов в области дистальной части ПА и ее ветвей, находятся ближе к воротам почки по сравнению с проксимальными отделами [56, 57]. В исследованиях на животных показали, что проведение абляции дистальных сегментов ПА и ее ветвей приводило к выраженному снижению концентрации почечного норадреналина. Таким образом, дистальная денервация должна приводить к более сильной десимпатизации ПА и, как следствие, к более значимому гипотензивному эффекту. При этом у пациентов, которым не проводили абляцию добавочных артерий, отмечалось менее выраженное снижение АД. Это свидетельствует о необходимости РЧ-обработки всех добавочных ПА (при возможности) во время процедуры [52, 57, 58]. Стратегия абляции дистальной части основных ПА и их ветвей применена в программе SPYRAL HTN с использованием мультиэлектродной системы Symplicity Spyral. Катетер Spyral имеет спиралевидную форму для работы с различными анатомическими особенностями артерий и различными размерами (от 3 до 8 мм в диаметре), что позво-

ляет производить абляции в дистальных ветвях. Использование техники дистальной денервации позволило увеличить количество абляций, по данным исследований SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED, в среднем до 43 и 46 соответственно. В апреле 2020 г. стартовало новое исследование SPYRAL DYSTAL, в котором объектом исследования будет только дистальная денервация с использованием устройства Symplcity Spyrал (в дистальной части ствола и сегментарных ветвях), т.е. без воздействий в стволе ПА в проксимальной и средней трети [59].

#### Сосудистый доступ

Данные клинических исследований показали возможность успешного применения бедренного доступа при проведении РДН. Однако, учитывая частоту развития осложнений со стороны бедренной артерии (гематома, формирование артериовенозной фистулы и т.д.), а также наличие у данной группы пациентов высокого АД, что особенно важно из-за увеличения риска развития периферических осложнений, методом выбора должен стать радиальный доступ [60–62]. Сегодня существует небольшое число опубликованных данных по трансрадиальному доступу, так как только с внедрением устройств II поколения появилась возможность избежать проведения процедуры через бедренную артерию. В настоящее время только строение катетера Symplcity Spyrал позволяет провести процедуру радиальным доступом, так как он имеет рабочую длину 117 см [63, 64]. В России для проведения РДН наиболее предпочтительным является радиальный доступ.

#### Премедикация

В кардиологических центрах РФ перед процедурой РДН выполняют стандартную премедикацию диазепамом 10 мг и Супрастином 1% – 1,0. Непосредственно перед операцией с целью уменьшения болевого синдрома вводится морфин 1% – 1,0 внутривенно струйно медленно. В начале процедуры РДН внутривенно вводится раствор гепарина из расчета 70 ед./кг массы тела пациента, далее каждые 30 мин проводится повторное определение активированного времени свертывания, при необходимости дополнительно вводится гепарин из расчета 35 ед./кг массы тела для поддержания активированного времени свертывания на уровне >250 с. При манифестации вазоспазма во время манипуляции вводится 100–200 ед. нитроглицерина в ПА [32].

#### Алгоритм наблюдения после проведения РДН

##### Оценка АД

Для оценки динамики АД после РДН должны быть применены клиническое измерение и СМАД. Стоит отметить, что снижение АД после манипуляции редко наблюдается сразу. Как правило, требуется от нескольких недель до месяцев для снижения АД. На основании результатов РДН 2.0 рекомендуется проведение СМАД через 6 мес после РДН, так как именно тогда происходит максимальное снижение АД. Однако эксперты РМОАГ рекомендуют проведение СМАД также через 3 мес после процедуры для выявления динамики изменения АД на ранних фазах наблюдения. По истечении 6 мес рекомендуется проведение СМАД 1 раз в год для оценки долгосрочного эффекта РДН [2, 11, 65, 66].

##### Оценка состояния функции почек

В исследованиях SYMPLICITY HTN-1, HTN-2, HTN-3 не выявили негативного влияния на функцию почек после проведения РДН. В исследовании SYMPLICITY HTN-3 заявили о 5 случаях повышения уровня креатинина более чем на 50% после процедуры РДН [20, 21]. В исследованиях SPYRAL HTN-OFF MED и HTN-ON MED увеличение уровня креатинина более чем на 50% в сравнении с начальными показателями не наблюдали, несмотря на введение в среднем 251 мл контрастного препарата во время процедуры. К факторам, потенциально влияющим на почечную функцию, относят объем введенного

контрастного вещества, повреждение ПА, изменения АД во время и после манипуляции. При контрастированной нефропатии уровень креатинина достигает пика, как правило, к 3–5-м суткам и возвращается к исходным значениям к 7–10-м суткам. Немедленные изменения почечной функции могут наблюдаться при эпизодах гипотензии или значимых осложнениях на ПА. Оценка почечной функции, включая определение уровня креатина, СКФ, уровня калия, общий анализ мочи, отношение альбумин/креатинин, должны выполняться в первый месяц, а затем каждые 6 мес после РДН.

#### Оценка состояния ПА

Сосудистые осложнения ПА, связанные с РДН, встречаются редко, даже в отдаленном периоде. Однако опубликованный в 2014 г. клинический случай стремительной прогрессии стеноза ПА после проведенной процедуры РДН распространил мнение о том, что РЧ-абляции могут вызывать прогрессирующие уже существовавшие АСБ ПА [67]. Учитывая то, что для достижения более выраженного гипотензивного эффекта РДН рекомендовано проведение дистальной денервации, что само по себе является более «агрессивной» техникой десимпатизации ПА (сопровождается увеличением количества точек аппликации в 3–4 раза), всем пациентам должны выполняться КТ- или МР-ангиографии ПА через 12 мес после РДН.

#### Перспективы, нерешенные вопросы

Для достижения максимальной эффективности РДН необходимо выявить надежные критерии положительного ответа на процедуру. Ряд исследований показал, что исходный уровень АД [68], вариабельность ДАД [69], наличие систоло-диастолической гипертензии [21], вариабельность ЧСС [70], вазодилатация ПА [72], уровень центрального давления [71], а также нарушение чувствительности барорецепторов [73, 74] могут быть потенциальными предикторами эффективности процедуры. Однако в настоящее время только наличие систоло-диастолической гипертензии и исходный уровень АД являются наиболее клинически подтвержденными критериями.

Важной и нерешенной проблемой РДН является отсутствие методов, которые могли бы предоставить данные о непосредственной эффективности процедуры. Существуют единичные исследования о применении ВС во время проведения РДН, однако данная методика требует дальнейшего изучения [35, 75]. В частности, исходно ВС использовалась в интервенционной аритмологии для поиска парасимпатических ганглиев (ганглионарных сплетений) предсердий. Успешная стимуляция вызывает брадикардию и предсердно-желудочковую блокаду, т.е. активацию парасимпатической системы сердца, и никогда не повышает симпатическую активность. Остается неясным, каким образом данный тип стимуляции может активировать симпатические нервы почек. Недавно получены предварительные результаты по реализации другого электрофизиологического подхода к интраоперационной оценке эффективности РДН [76]. Экспериментальные исследования РЧ-денервации почек показали связь глубины воздействия и полноты повреждения почечных нервов с относительным снижением импеданса во время воздействия, обусловленным повышением проницаемости клеточных мембран при нагревании. Возможность использования относительного снижения импеданса, а также значений максимальной температуры электрода, которые универсально мониторируются во время вмешательства по соображениям безопасности, для интраоперационной оценки эффективности процедуры РЧ-денервации почек изучены в одноцентровом проспективном исследовании [77]. Для получения простых в использовании электрофизиологических показателей успеха процедуры РДН максимальные значения температуры и относительного изменения импеданса усреднены для всех воздействий с полной продолжительностью. Полученные средние значения затем сопоставлены со снижением амбулаторного АД через 6 мес после вмешательства. Из 65 пациентов, перенесших процедуру РДН,

52 имели удовлетворительную полноту и качество регистрации электрофизиологических параметров во время РДН и успешно закончили шестимесячное наблюдение. Среднесуточное САД по данным СМАД значительно снизилось через 6 мес после РДН: -14,3 мм рт. ст. (95% ДИ -8,7--19,9). Снижение АД статистически значимо связано со средним снижением импеданса во время процедуры РДН ( $r=0,35, p=0,013$ ) и в меньшей степени – со средним значением максимальной температуры электрода ( $r=0,29, p=0,044$ ). По данным регрессионного анализа среднее снижение импеданса на 10% предсказывало снижение среднесуточного САД на 9,9 мм рт. ст. По результатам межгруппового сравнения снижение среднесуточного САД выражено у пациентов со средним снижением импеданса  $\geq 10\%$  во время РДН («успешная» процедура) и практически нулевое – в группе со снижением импеданса менее 10%: -19,9 (95% ДИ -13,7--24,5) против -0,5 (95% ДИ -11,9--12,9) мм рт. ст. соответственно,  $p=0,003$ . Разница в снижении АД менее выражена и статистически незначима, когда «успех» процедуры определяли в виде среднего значения максимальной температуры электрода  $\geq 50^\circ\text{C}$ . Таким образом, снижение импеданса во время РЧ-РДН может быть эффективным интраоперационным критерием успеха процедуры. Проведение процедуры РДН под контролем падения импеданса на 10% и более может значительно улучшить эффективность процедуры РДН. Однако результаты данного наблюдательного исследования требуют верификации в клинических исследованиях с доказательным дизайном.

Несмотря на то что отдаленный гипотензивный эффект РДН показан в недавнем исследовании на животных (гипотензивный эффект РДН через 30 мес после процедуры), в нескольких исследованиях продемонстрировали восстановление симпатических нервных волокон (реиннервация) [78]. В связи с этим возникает вопрос о необходимости разработки безопасных неинвазивных методов выявления реиннервации ПА. Гистологические методы, стимуляция почечных нервов, а также определения тканевого норадреналина могут использоваться в качестве показателя реиннервации, однако являются инвазивными и трудно выполнимыми в клинической практике [79, 80]. NeuECG – один из новых методов, позволяющий записывать активность симпатических нервов с поверхности кожных покровов [79–82]. Это исследование может оценить изменение симпатической активности сразу после РДН и выявить реиннервацию.

## Заключение

Клинические исследования с применением устройств II поколения РДН 2.0 продемонстрировали, что транскатетерная симпатическая РДН приводит к стойкому клинически значимому снижению АД, при этом сопровождается минимальным количеством осложнений (менее 1%) [8–10].

Таким образом, учитывая существующие данные, применение РДН возможно рассматривать в качестве дополнительного лечения к медикаментозной терапии у пациентов с АГ в рамках регистров или клинических исследований после исключения вторичной АГ при отсутствии противопоказаний со стороны почек и ПА, а также при наличии определенных критериев со стороны АД (по данным клинического измерения и суточного мониторинга). Наиболее предпочтительными кандидатами для проведения РДН являются пациенты: с неконтролируемой АГ, с АГ-ассоциированным поражением сосудов и органов, при отказе от приема АГП или непереносимости АГП, а также те пациенты, у которых имеет место вторичная форма АГ, но лечебные причины является либо невозможным, либо неэффективным.

Перед выполнением процедуры РДН эксперты РМОАГ рекомендуют оценку 3 факторов:

1) состояние ПА (диаметр не менее 3 мм, отсутствие патологии ПА), оцениваемое с помощью КТ- или МР-ангиографии, и почечной функции;

2) наличие неконтролируемой АГ (по данным клинического измерения и суточного мониторинга АД);

3) наличие вторичной формы АГ.

После проведения РДН рекомендуется проведение СМАД через 3 и 6 мес, далее 1 раз в год для оценки отдаленной эффективности. Оценка почечной функции, включая определение уровня креатинина, СКФ и концентрацию калия, общий анализ мочи, оценку отношения альбумин/креатинин, а также УЗ-исследование почек и ПА, должна проводиться в первый месяц и каждые 6 мес после вмешательства. Выполнение МР-ангиографии рекомендуется через 12 мес после процедуры с целью исключения отдаленных послеоперационных осложнений.

## Основные положения консенсуса

### Показания к выполнению РДН

- Клиническое АД  $> 150/90$  мм рт. ст. и дневное амбулаторное САД  $> 135$  мм рт. ст. и ДАД  $> 85$  мм рт. ст.; суточное амбулаторное САД  $> 140$  мм рт. ст. и ДАД  $> 80$  мм рт. ст., на фоне приема 1–3 АГП при отсутствии противопоказаний со стороны почек и ПА и СКФ  $> 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

### Наиболее предпочтительные кандидаты для выполнения РДН:

- 1) неконтролируемая АГ
  - 2) отказ пациента от приема АГП
  - 3) наличие у пациента непереносимости АГП
  - 4) пациенты с АГ-ассоциированным поражением сосудов и органов
  - 5) пациенты, у которых имеет место вторичная форма АГ, но лечение причины является невозможным либо неэффективным
- Наличие вторичной формы АГ **не должно рассматриваться в качестве абсолютного противопоказания** к проведению РДН. В том случае, если после полной коррекции основной причины АГ не удается достичь целевого уровня АД, возможно рассмотреть вопрос о проведении РДН
  - ХБП в стадии IIIБ и IV (СКФ 15–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) **не является абсолютным противопоказанием к РДН** (показания к РДН обсуждаются индивидуально в каждом конкретном случае)
  - Гемодинамически незначимое атеросклеротическое поражение ПА или наличие стента в ПА **не являются абсолютным противопоказанием к выполнению РДН**. В этом случае рекомендовано выполнение абляций более чем в 2 мм от стентированных или стенозированных участков

### Методика проведения РЧ-РДН:

- При использовании моноэлектродной системы рекомендовано выполнение 4 последовательных абляций на каждом квадранте окружности ПА; абляции должны быть выполнены последовательно по всей длине артерии для достижения полной денервации
- Рекомендовано проведение РДН устройствами II поколения (мультиэлектродными, УЗ) для достижения полной денервации
- Рекомендовано проведение абляции основных ПА и всех их ветвей, а также всех добавочных артерий
- Предпочтительно выбирать трансрадиальный доступ для проведения процедуры РДН

### Алгоритм ведения пациентов после РЧ-РДН:

- Проведение СМАД через 3 и 6 мес после РДН, далее 1 раз в год для оценки отдаленной эффективности процедуры
- Рекомендовано проводить оценку лабораторных показателей: концентрация креатинина, СКФ, уровень калия, общий анализ мочи, отношение альбумин/креатинин в первый месяц, затем каждые 6 мес после РДН
- Рекомендовано проведение УЗ-исследования почек и ПА через 1 мес и каждые 6 мес после РДН
- Рекомендовано проведение КТ- или МР-ангиографии почек через 12 мес после РДН

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 7–12. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00556.x
- Calhoun DA, Jones D, Textor S 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. *Hypertension* 2008; 51: 1403–19. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141
- 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; 71: e13–115.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Symplcity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
- Symplcity HTN1, Esler MD, Krum H et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the symplcity htn-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390: 2160–70.
- Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2346–55.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335–45.
- Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens* 2018; 36: 2042–8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001858
- Chiang CE, Wang TD, Lin TH et al. The 2017 focused update of the guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSCC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the management of hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33: 213–25.
- Kario K, Kim B-K, Aoki J et al. Renal Denervation in Asia Consensus Statement of the Asia. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13671
- Position paper regarding renal denervation technology as treatment for hypertension. The Israeli Society of Hypertension.
- Bruno RM, Taddei S, Borghi K et al. Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) Position Paper on the Role of Renal Denervation in the Management of the Difficult to Treat Hypertensive Patient. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2020; 27: 109–17. DOI: 10.1007/s40292-020-00367-0
- Mann SJ. Neurogenic hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res* 2018; 28: 363–74.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 335–46.
- Dibona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R245–53.
- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1.266 cases. *JAMA* 1953; 152: 1501–4.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 219–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu441
- Bakris GL, Townsend RR, Flack JM et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the symplcity HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1314–21.
- Sievert H, Schofer J, Ormiston J et al. Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-year results from the REDUCE-HTN trial. *J Hum Hypertens* 2017; 31 (5): 366–8. DOI: 10.1038/jhh.2016.82
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the symplcity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383: 622–9.
- Esler MD, Bohm M, Sievert H et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the symplcity HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1752–9.
- Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global symplcity registry. *Eur Heart J* 2019.
- Bohm M, Ukena C, Ewen S et al. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global symplcity registry. *J Hypertens* 2016; 34: 2480–6.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C et al. Effects of renal denervation documented in the austrian national multicentre renal denervation registry. *PLoS One* 2016; 11: e0161250.
- Volz S, Spaak J, Elf J et al. Renal sympathetic denervation in Sweden: a report from the Swedish registry for renal denervation. *J Hypertens* 2018; 36: 151–8.
- Kim BK, Bohm M, Mahfoud F et al. Renal denervation for treatment of uncontrolled hypertension in an asian population: results from the global symplcity registry in South Korea (gsr Korea). *J Hum Hypertens* 2016; 30: 315–21.
- Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндосвакулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 51–3. [Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Endovascular radiofrequency renal denervation of the renal arteries – innovative method of treatment of refractory arterial hypertension. First experience in Russia. *Angiology and vascular surgery*. 2012; 51–3 (in Russian).]
- Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013; 3: 12–8. [Matchin Yu.G., Grigin V.A., Danilov N.M. et al. Radiofrequency renal denervation of the renal arteries in the treatment of refractory arterial hypertension – results of a 1-year follow-up. *Atmosfera. News of cardiology*. 2013; 3: 12–8 (in Russian).]
- Щелкова Г.В. Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на показатели активности симпатической нервной системы, центральной и периферической гемодинамики у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. [Shchelkova G.V. Vlianie radiochastotnoi deneratsii pochechnykh arterii na pokazateli aktivnosti simpaticheskoi nervnoi sistemy, tsentralnoi i perifericheskoi gemodinamiki u patsientov s refrakternoi arterial'noi gipertenziei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2017 (in Russian).]
- Пекарский С.Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных с резистентной артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2015. [Pekarskii S.E. Malotravmatichnaia anatomicheski optimizirovannaia simpaticheskaia deneratsiia pochek dlia lecheniia bol'nykh s rezistentnoi arterial'noi gipertenziei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 2015 (in Russian).]
- Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (8): 14–8. DOI: 10.17116/terarkh201688814-18 [Ripp T.M., Rebrova T.Yu., Mordovin V.F. et al. Criteria for the selection of patients with resistant arterial hypertension for sympathetic renal denervation. *Therapeutic Archive*. 2016; 88 (8): 14–8. DOI: 10.17116/terarkh201688814-18 (in Russian).]
- Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1163–70.
- Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М. и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (1): 46–59. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59 [Sitkova E.S., Mordovin V.F., Ripp T.M. et al. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial Hypertension*. 2019; 25 (1): 46–59. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59 (in Russian).]
- Рипп Т.М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2017. [Ripp T.M. Narusheniia reaktivnosti arterii: kompleksnye metody otsenki i vozmozhnosti korrektsii, organoprotektivnye efekty simpaticheskoi deneratsii pochek u patsientov s arterial'noi gipertenziei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 2017 (in Russian).]
- Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. журн. клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 35 (1): 80–92. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92 [Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskii S.E. et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020; 35 (1): 80–92. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92 (in Russian).]
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультиэлектродным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн*. 2017; 2: 76–8. [Agaeva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V. et al. Primenenie metoda radiochastotnoi deneratsii pochechnykh arterii mul'tielektrodnym bipoliar'nyum ustroystvom pri refrakternoi arterial'noi gipertenzii. *Kardiologicheskii vestn*. 2017; 2: 76–8 (in Russian).]
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий моноэлектродным и мультиэлектродным устройствами у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного наблюдения. *Системные гипертензии*. 2020; 17 (1): 46–50. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200077 [Agaeva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V. et al. Radiofrequency renal denervation with mono-electrode and multi-electrode device for treatment in patient with uncontrolled hypertension: results of a 6-month follow-up. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (1): 46–50. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200077 (in Russian).]
- Pekarskii S.E., Baev A.E., Mordovin V.F. et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 2017; 35: 369–75.
- Pekarskii S.E., Baev A., Mordovin V.F. et al. First-in-man experience of distal renal denervation in segmental branches of renal artery using multi-electrode balloon device. *J Hypertens* 2018; 6 (36): e167.
- Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN- OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 743–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy871
- Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE et al. Impact of renal denervation on patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension-insights from the symplcity HTN-3 trial. *Circ J* 2016; 80: 1404–12.
- Warchol-Celinska E, Prejzisz A, Kadziela J et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension* 2018; 72: 381–90.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–7.
- Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles G2. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1069–78.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014; 35: 1245–54.
- Lin Z, Mancia G, Mahfoud F et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the global SYMPLICITY registry. *J Hypertens* 2017; 35: 148–53.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–7.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 635–43.
- Vink EE, Goldschmeding R, Vink A et al. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1608–10.

54. Sanders MF, Blankstijn PJ. Chronic Kidney Disease As a Potential Indication for Renal Denervation. *Front Physiol* 2016; 7: 220.
55. Rippey MK, Zarins D, Barman NC et al. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 1095–101.
56. Tzafriti AR, Mahfoud F, Keating JH, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1079-87.
57. Mahfoud F, Bhatt DL. Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1092–4.
58. Henegar JR, Zhang Y, Hata C et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens* 2015; 28: 909–14.
59. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311086>
60. Bhatt DL. Guide to peripheral and cerebrovascular intervention: remedica; 2004.
61. Hazrolan T, Öz M, Türkbeş B et al. CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy and variants. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17: 67–73.
62. Kawarada O, Yokoi Y, Sakamoto S et al. Impact of aortorenal morphology on renal artery stent procedures: significance of aortic tortuosity and renal artery derivation. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 140–7.
63. Galli M, Tarantino F, Mameli S et al. Transradial approach for renal percutaneous transluminal angioplasty and stenting: a feasibility pilot study. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 386–90.
64. Alli O, Mathew V, From AM et al. Transradial access for renal artery intervention is feasible and safe. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45: 738–42.
65. Liu YM, Lin PL, Liao FC et al. Effect of radiofrequency-based renal denervation: the impact of unplanned medication change from a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol Sin* 2019; 35: 144–52.
66. Lenski M, Mahfoud F, Razouk A et al. Orthostatic function after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 169: 418–24.
67. Pucci G, Battista F, Lazzari L et al. Progression of renal artery stenosis after renal denervation. *Circ J* 2014; 78: 767–8.
68. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017; 204: 112–8.
69. Persu A, Gordin D, Jacobs L et al. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens* 2018; 36: 221–9.
70. Ott C, Schmid A, Toennes SW et al. Central pulse pressure predicts BP reduction after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *EuroIntervention* 2015; 11: 110–6.
71. Peters CD, Mathiassen ON, Vase H et al. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-controlled doubleblinded trial (the RESET trial). *Blood Press* 2017; 26: 366–80.
72. Chen W, Du H, Lu J et al. Renal artery vasodilation may be an indicator of successful sympathetic nerve damage during renal denervation procedure. *Sci Rep* 2016; 6: 37218.
73. Zuern CS, Eick C, Rizas KD et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2124–30.
74. Hart EC, McBryde FD, Burchell AE et al. Translational examination of changes in baroreflex function after renal denervation in hypertensive rats and humans. *Hypertension* 2013; 62: 533–41.
75. Лекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году. *Сиб. журн. клинической и экспериментальной медицины*. 2019; 34 (3): 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32 [Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu. Renal denervation in 2019. *The Siberian Medical Journal*. 2019; 34 (3): 21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32 (in Russian).]
76. Sakaoka A, Terao H, Nakamura S et al. Accurate Depth of Radiofrequency-Induced Lesions in Renal Sympathetic Denervation Based on a Fine Histological Sectioning Approach in a Porcine Model. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005779.
77. Pekarskiy S, Baev A, Mordovin V et al. Easy real-time assessment of the procedural success of radiofrequency renal denervation by the impedance drop during energy delivery. *Eurointervention* 2020; 16 (Suppl. AC): 930. PCR e-Course 2020: 25–7.
78. Singh RR, McArdle ZM, Ludica M et al. Sustained decrease in blood pressure and reduced anatomical and functional reinnervation of renal nerves in hypertensive sheep 30 months after catheter-based renal denervation. *Hypertension* 2019; 73: 718–27.
79. Doytchinova A, Hassel JL, Yuan Y et al. Simultaneous noninvasive recording of skin sympathetic nerve activity and electrocardiogram. *Heart Rhythm* 2017; 14: 25–33.
80. Mauriello A, Rovella V, Borri F et al. Hypertension in kidney transplantation is associated with an early renal nerve sprouting. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1053–60.
81. Kabir RA, Doytchinova A, Liu X et al. Crescendo skin sympathetic nerve activity and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3201–2.
82. Booth LC, Nishi EE, Yao ST et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015; 65: 393–400.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Данилов Николай Михайлович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ndanilov1@gmail.com

**Агаева Регина Агаевна** – аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: reg-agava@mail.ru

**Матчин Юрий Георгиевич** – д-р мед. наук, зав. отд. рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: yumatichin@gmail.com

**Григин Владимир Алексеевич** – канд. мед. наук, вед. специалист по телемедицине ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: tokay1987@gmail.ru

**Щелкова Галина Владимировна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. организационно-методического отд., врач-кардиолог отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: galina03@yandex.ru

**Рипп Татьяна Михайловна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд.-ния артериальных гипертоний НИИК ФГБУ «Томский НИМЦ», ФГБОУ ВО СибГМУ

**Пекарский Станислав Евгеньевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд.-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИК ФГБУ «Томский НИМЦ»

**Баев Андрей Евгеньевич** – зав. отд.-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИК ФГБУ «Томский НИМЦ»

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Nikolai M. Danilov** – D. Sci (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: ndanilov1@gmail.com

**Regina A. Agaeva** – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: reg-agava@mail.ru

**Yurii G. Matchin** – D. Sci (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: yumatichin@gmail.com

**Vladimir A. Grigin** – Cand. Sci (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: tokay1987@gmail.ru

**Galina V. Shchelkova** – Cand. Sci (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: galina03@yandex.ru

**Tatiana M. Ripp** – D. Sci (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Siberian State Medical University

**Stanislav E. Pekarskiy** – D. Sci (Med.), Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

**Andrei E. Baev** – Department Head, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

**Irina E. Chazova** – D. Sci (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

[Обзор]

# Первичный гиперальдостеронизм как возможная причина резистентного течения артериальной гипертензии

Н.М. Чихладзе✉

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ novella.cardio@mail.ru

## Аннотация

В обзоре рассматривается распространенность резистентного течения артериальной гипертензии (АГ) при низкорениновых формах гиперальдостеронизма. Проанализированы возможные причины существующих различий в данных по распространенности гетерогенной группы первичного гиперальдостеронизма (ПГА) при резистентном течении АГ. Рассмотрены категории пациентов высокого риска развития ПГА в зависимости от тяжести течения АГ. По результатам проведенных исследований, включая собственные данные, показано, что в большинстве случаев опухолевые и гиперпластические формы ПГА ассоциированы с тяжелым и резистентным течением АГ, обосновывается важность проведения диагностического скрининга у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, резистентная артериальная гипертензия, распространенность.

**Для цитирования:** Чихладзе Н.М. Первичный гиперальдостеронизм как возможная причина резистентного течения артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 20–23. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200338

## Primary hyperaldosteronism as a possible cause of resistant arterial hypertension

[Review]

Novella M. Chikhladze✉

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

✉ novella.cardio@mail.ru

**For citation:** Chikhladze N.M. Primary hyperaldosteronism as a possible cause of resistant arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 20–23.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200338

## Abstract

The review examines the prevalence of resistant arterial hypertension in low-renin forms of hyperaldosteronism. Possible reasons for existing differences in data on the prevalence of a heterogeneous group of primary hyperaldosteronism in the resistant course of hypertension are analyzed. Categories of patients at high risk of primary hyperaldosteronism depending on the severity of hypertension are considered. Based on the results of research, including our own data, it is shown that in most cases, tumor and hyperplastic forms of primary hyperaldosteronism are associated with severe and resistant hypertension, and the importance of diagnostic screening in this category of patients is justified.

**Key words:** primary hyperaldosteronism, resistant arterial hypertension, prevalence.

На протяжении последних десятилетий проведены многочисленные исследования, продемонстрировавшие важность эффективного контроля артериального давления (АД) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных артериальной гипертензией (АГ).

Однако, несмотря на разработанную тактику оптимизации антигипертензивной терапии, не удается добиться существенного прогресса в достижении адекватного контроля АД. В части случаев неконтролируемой АГ развивается резистентность к проводимой медикаментозной терапии.

Согласно принятому в последние годы определению, при резистентном к терапии течении АГ применение оптимальных доз трех антигипертензивных препаратов разных классов с различным механизмом действия, включая диуретик, не приводит к достижению целевых значений АД – <140 и 90 мм рт. ст., а неадекватный контроль АД подтвержден данными суточного мониторинга или самоконтроля АД у пациентов с подтвержденной приверженностью к антигипертензивной терапии [1, 2].

Распространенность резистентного течения АГ, по разным данным, варьирует от 5 до 30%. Такой диапазон колебаний может быть связан с различными диагностическими критериями, примененными в разных исследованиях. Предполагают, что в соответствии с принятыми в последние годы более четкими критериями и после исключения причин псевдорезистентности распространенность истинной резистентной АГ не превышает 10% [1].

Особая значимость проблемы резистентной АГ связана с установленной ассоциацией ее с высоким риском ССО [3].

При разработке подходов к преодолению резистентного течения АГ важно учитывать факторы, препятствующие эффективному контролю АД. Среди возможных причин отсутствия адекватного контроля АД, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, важное место занимают нераспознанные вторичные формы АГ, своевременное выявление которых позволяет дифференцировать подходы к их лечению. Особого внимания заслуживают вторичные формы АГ эндокринного генеза, в частности гормонально активные опухоли коры надпочечников, хирургическое лечение которых позволяет нормализовать АД или значительно его снизить.

Анализу распространенности вторичных форм АГ при установленной резистентности к проводимой терапии посвящено проведенное в Италии исследование [4]. По результатам скрининга, проведенного в специализированном медицинском центре, у 232 (5,8%) из 3658 пациентов диагностирована резистентная АГ. Из их числа значительную часть (39%) составили вторичные формы АГ, среди них: первичный гиперальдостеронизм – ПГА (61,5%), синдром обструктивного апноэ сна (24,2%), синдром Кушинга (7,7%), вазоренальная АГ (5,6%), феохромоцитома (1,1%). Несмотря на то, что в приведенной структуре вторичных форм АГ отсутствуют сведения о таких распространенных формах, как симптоматические почечные АГ, обращает на себя внимание высокая распространенность ПГА.

В последние годы проблеме распространенности ПГА при тяжелом и рефрактерном течении АГ уделяется особое внимание. Сведения о характере распространенности ПГА способствуют

разработке обоснованной тактики скрининга, диагностики и целенаправленного лечения этой вторичной формы АГ.

Вместе с тем следует отметить, что данные о фактической распространенности ПГА среди всей популяции больных АГ – предмет постоянных дискуссий, чему способствуют неоднозначные результаты ряда исследований. По сведениям некоторых авторов, распространенность ПГА составляет 3–13% в популяции амбулаторно-поликлинических пациентов и достигает 20–30% по результатам обследования в специализированных центрах [5–9]. Неоднородность данных о распространенности ПГА продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в Германии [8]. На основании анализа четырех электронных баз данных за период 1990–2015 гг. с включением 42 510 больных АГ в соответствии с четко разработанными критериями включения в исследование показано, что в условиях первичного звена здравоохранения (n=5896) распространенность этой патологии колебалась в пределах 3,20–12,7%, а по результатам анализа в условиях специализированных центров (n=36 614) – 1,0–28,8%. По результатам проведенного анализа авторы приходят к заключению о необоснованности суждений о высокой или низкой распространенности ПГА без учета факторов, способных повлиять на неоднозначные результаты исследований, среди которых – период времени проведения научных работ, характер течения АГ, методы диагностики. Так, наиболее высокие показатели по результатам данного исследования отмечались в работах, проведенных после 2000 г. и при резистентном течении АГ.

При обсуждении отмеченного диапазона колебаний сведений о распространенности ПГА следует отметить зависимость от методологического аспекта: отсутствия стандартизированного подхода в методах скрининга и диагностики, различия в значимых пороговых величинах альдостерон-ренинового соотношения (АРС) как критерия скрининга, верификации окончательного диагноза, учета влияния медикаментозного фона при проведении диагностических тестов, популяции обследованных лиц – амбулаторных пациентов или исследования в условиях специализированных диагностических центров.

Следует также отметить, что понятие ПГА является собирательным, объединяющим различные клинико-морфологические варианты ПГА, протекающие с супрессией ренина. Низкорениновая АГ с гиперсекрецией альдостерона развивается при аденоме коры надпочечников – альдостероме (синдром Конна, классический вариант ПГА), двусторонней гиперплазии коры надпочечников (идиопатический, псевдо-ПГА), односторонней – первичной гиперплазии коры надпочечников, а также при редких семейных формах ПГА 1–4-го типа.

При общих клинических проявлениях (АГ, гиперальдостеронемия с сопутствующей в ряде случаев гипокалиемией, низкая активность ренина в плазме крови) опухолевые и гиперпластические формы ПГА имеют различия, связанные с регуляцией секреции альдостерона, и методы дифференциальной диагностики позволяют выявить формы АГ, подлежащие хирургической коррекции или медикаментозному лечению.

Сложности ведения пациентов с опухолевыми и неопухолевыми низкорениновыми формами ПГА сопряжены с тем фактом, что в большинстве случаев, несмотря на многокомпонентную комбинированную терапию, не достигается адекватный медикаментозный контроль АД, развивается резистентная к терапии АГ.

В последние годы определены показания к диагностике низкоренинового ПГА, учитывающие тяжесть течения АГ [10]. Разработанные показания основываются на полученных в результате исследований данных о характере распространенности ПГА среди отдельных групп пациентов с АГ, что позволяет выделить категории лиц высокого риска развития этой патологии. Среди категорий пациентов с относительно высокой распространенностью ПГА проведение скрининга рекомендовано в первую очередь по критериям степени тяжести АГ: у пациентов с АД > 150/100 мм рт. ст., подтвержденным измере-

нием трижды в разные дни; при АГ, резистентной к проводимой антигипертензивной терапии (в соответствии с установленными критериями определения резистентности АГ), а также при медикаментозно контролируемой АГ – достижении целевого АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне приема четырех и более антигипертензивных препаратов.

Как следует из изложенного, тяжелое резистентное течение АГ является ведущим показанием для проведения скрининга на предмет выявления ПГА, особенно принимая во внимание, что такое характерное для гиперсекреции альдостерона проявление, как гипокалиемия, может в ряде случаев отсутствовать и не служить основанием для проведения скрининга [6, 10].

В этом контексте интерес представляют исследования, позволяющие проанализировать распространенность тяжелого и резистентного течения АГ как в целом в группе низкоренинового ПГА, так и при его отдельных клинико-морфологических вариантах, а также позволяющие определить долю ПГА среди пациентов с резистентным течением АГ.

Одно из первых крупных исследований по изучению распространенности низкорениновых форм ПГА в зависимости от степени тяжести АГ проведено в 2003 г. в Чили [5]. По результатам обследования 609 амбулаторных пациентов с АГ распространенность низкорениновых форм АГ наблюдалась при АГ 2-й (8,02%) и 3-й (13,2%) степени тяжести, тогда как при АГ 1-й степени составила только 1,99%.

По результатам исследования, проведенного в другом географическом регионе – в Центральной Европе (Чехии), также продемонстрирована относительно высокая распространенность низкоренинового ПГА среди более 400 пациентов с умеренной и тяжелой АГ: при проведении скрининга по критерию повышенного АРС она составила 21,6%, а после дополнительно проведенного диагностического теста супрессии альдостерона – 19% [6]. Частота встречаемости отдельных форм ПГА в этой группе пациентов с умеренной и тяжелой АГ составила: идиопатический ПГА – 42%, альдостерома – 36%, односторонняя гиперплазия коры надпочечника – 7%, семейная форма ПГА 1-го типа – 2%.

Интерес представляет также другое крупное исследование с анализом степени тяжести АГ при отдельных формах ПГА [9]. В исследование включены более 1600 больных АГ, отобранных на протяжении 5 лет из 19 медицинских центров общей практики в Италии (г. Турин). Низкорениновые формы ПГА, включавшие альдостерому и двустороннюю гиперплазию коры надпочечников, диагностированы в 5,9% (n=91) случаев. Прослежено нарастание среди них частоты выявления альдостером по мере прогрессирования АГ: при АГ 1 – 21%, 2 – 30% и 3-й степени – 40%. Частота выявления двусторонней гиперплазии коры надпочечников по сравнению с альдостеромами выше и в отличие от данных при альдостеромах существенно не различалась в зависимости от тяжести АГ, составив 68, 62,5 и 60% при 1–3-й степени АГ соответственно.

В проведенном нами ранее исследовании также предпринят сравнительный анализ степени тяжести АГ и выраженности гиперсекреции альдостерона у 40 пациентов с низкорениновой АГ при опухолевой и гиперпластической формах ПГА в сопоставлении с низкорениновой формой гипертонической болезни, протекающей с нормальной секрецией альдостерона [11]. По результатам проведенного сопоставления нами показано, что наиболее высокие показатели АД и выраженности гиперальдостеронемии наблюдались в случаях ПГА, обусловленного альдостеромой.

При рассмотрении характера течения АГ при различных формах низкоренинового ПГА важно отметить, что тяжелое течение АГ также может наблюдаться в большей части случаев при редкой наследственной форме заболевания – семейной форме ПГА 1-го типа – моногенном заболевании, обусловленном присутствием химерного гена *Сур11В1/Сур11В2*. При этой форме заболевания секреция альдостерона регулируется адренокортикотропным гормоном, и применение глюкокортикоидов (дексаметазона) приводит к подавлению гиперсек-

реции альдостерона и нормализации АД [10, 12]. В большинстве случаев при семейной форме ПГА 1-го типа имеет место высокая АГ с сопутствующими цереброваскулярными осложнениями, часто рефрактерная к антигипертензивной терапии. По результатам проведенного в Австралии исследования 33 пациентов из 4 семей с подтвержденным диагнозом семейной формы ПГА 1-го типа тяжелое течение АГ наблюдали более чем в 50% случаев. Начало повышения АД регистрировали с детских лет – до возраста 15 лет достигало уровня 180/120 мм рт. ст., в анамнезе присутствовали перенесенные инсульты [12].

Нами также представлены результаты длительного, на протяжении 40 лет, наблюдения за пациентом с тяжелым резистентным течением АГ при генетически подтвержденной семейной форме ПГА 1-го типа. Неконтролируемое течение АГ осложнилось перенесенными инфарктом миокарда и нарушениями мозгового кровообращения [13]. Многокомпонентная антигипертензивная терапия не привела к существенному снижению АД, и только после присоединения к терапии дексаметазона отметили существенное снижение АД. Следовательно, даже при осложненном рефрактерном течении АГ патогенетически обоснованная терапия при редкой наследственной форме низкоренинового ПГА способна обеспечить положительную динамику АД, что свидетельствует о важности ее своевременной диагностики.

В соответствии с принятыми в последние годы рекомендациями проведение скрининга для выявления семейной формы ПГА 1-го типа показано у пациентов с АГ и семейным анамнезом раннего возникновения АГ или цереброваскулярных осложнений в молодом возрасте (до 40 лет) [10].

Помимо анализа тяжести течения АГ при низкорениновых формах ПГА, интерес представляют исследования, оценивающие частоту их выявления в популяции пациентов с резистентным течением АГ.

Следует отметить, что судить о распространенности ПГА при истинной резистентной АГ по результатам некоторых публикаций сложно: в ряде случаев, как уже упоминалось, нет сведений об исключении из анализа категории пациентов с псевдорезистентной АГ, кроме того, различаются диагностические критерии низкоренинового ПГА. Вместе с тем обобщенный анализ нескольких исследований свидетельствует о возрастании распространенности низкоренинового ПГА при резистентном течении АГ до 12–24% [2, 7, 10, 14].

Интерес представляет исследование, проведенное в Греции, с четко представленным дизайном и критериями диагностики резистентной АГ и низкоренинового ПГА [7]. На основании ретроспективного анализа за 20 лет у 1616 больных в соответствии с принятыми критериями диагностирована истинная резистентная АГ. Из них по результатам скрининга по АРС распространенность низкоренинового ПГА составила 20,9% (1 из 5 пациентов с резистентной АГ). Для дальнейшего уточнения диагноза у пациентов с положительным АРС проведены тесты с супрессией гиперсекреции альдостерона, по результатам которых супрессия альдостерона отсутствовала у 182 (11,3%) пациентов, т.е. низкорениновый ПГА диагностирован только у 1 из 10 пациентов с резистентной АГ. Авторы публикации приходят к заключению о том, что сложившиеся, по мнению некоторых исследователей, представления о высокой распространенности ПГА в общей популяции больных АГ являются преувеличенными и более характерны для исследований в условиях специализированных центров. С этим заключением авторов можно согласиться. Вместе с тем итоговая интерпретация в данной публикации полученных результатов требует уточнения, что связано с необходимостью конкретизации определения ПГА, которое применяется авторами как по результатам скринингового теста, так и после уточняющих диагнозов тестов супрессии гиперсекреции альдостерона. Не уточняется, какие морфологические формы низкоренинового ПГА подлежали итоговому анализу. К сожалению, данные о визуализирующих методах, латерализации гиперсекреции альдостерона, а также хирургической верификации в данной

публикации не приводятся. Эти сведения представляют бесспорный интерес и важны для понимания распространенности при резистивном течении АГ опухолевых и гиперпластических форм низкоренинового ПГА, требующих различных подходов к их лечению.

Привлекают внимание исследования, в которых верифицированы морфологические варианты низкоренинового ПГА. Так, по результатам проведенного в Германии врачами амбулаторно-поликлинической практики исследования 564 пациентов с АГ резистентное течение АГ выявлено в 14% (n=79) [14]. У 63 из 79 пациентов с целью уточнения диагноза проведен скрининг по критерию повышенного АРС: ПГА диагностирован у 15 (23,8%) пациентов. Только в 3 случаях повышение АРС сочеталось с повышенным уровнем альдостерона, у остальных пациентов оно связано только с низким уровнем ренина (в части случаев не отменены β-адренорецепторы, снижающие показатели концентрации ренина). В дальнейшем проведение у этих 3 пациентов в специализированном центре уточняющих диагнозов тестов супрессии альдостерона и методов визуализации надпочечников позволило только в 2 случаях диагностировать альдостерому надпочечников и в 1 случае – идиопатический ПГА. Распространенность ПГА, обусловленного альдостеромой, в данном исследовании составила 3,17% среди группы пациентов с низкорениновым ПГА и резистентной АГ.

Использование собирательного понятия ПГА при анализе распространенности этого спектра гистоморфологически неоднородной патологии можно объяснить широкий диапазон приводимых в ряде публикаций колебаний этих показателей. Более высокие показатели могут быть отнесены к распространенности в целом группы низкоренинового ПГА в составе всех опухолевых и гиперпластических форм заболевания, возможно, также включая низкорениновые формы эссенциальной АГ вследствие ложноположительных результатов скрининга по АРС, а более низкие – в случаях уточненной диагностики альдостеромы, идиопатического ПГА и, возможно, первичной гиперплазии коры надпочечников.

В 2010–2011 гг. в Китае проведено многоцентровое эпидемиологическое исследование среди 1656 пациентов с резистентной АГ, из них положительный тест скрининга по повышенному АРС имел место в 29,8% случаев [15]. После теста супрессии альдостерона ПГА диагностирован у 118 пациентов – в 7,1% случаев. В 39 из этих 118 случаев диагностирована односторонняя гиперсекреция альдостерона. Относительно более низкая распространенность ПГА среди китайских пациентов с резистентной АГ по сравнению с сообщениями в других этнических группах, по-видимому, связана с предпринятой авторами четкой диагностикой конкретных вариантов низкоренинового ПГА, подлежащих хирургической коррекции, составивших 2,3% (39 из 1656) среди включенной в данное исследование популяции пациентов с резистентной АГ.

В последние годы проблема диагностики ПГА приобрела особую актуальность в связи с расширением представлений о гемодинамических и тканевых эффектах альдостерона. Получены результаты, свидетельствующие о способности альдостерона оказывать на сердечно-сосудистую систему ряд неблагоприятных эффектов [10, 16].

Показано, что помимо непосредственного влияния на развитие АГ гиперсекреция альдостерона при ПГА ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, нарушением эластических свойств артерий, развитием периваскулярного фиброза, ремоделирования миокарда. Продемонстрировано, что при ПГА чаще, чем при эссенциальной АГ, регистрируются поражения органов-мишеней: сердца, артерий, почек [9]. Кроме того, при ПГА чаще, чем при эссенциальной АГ с нормальной секрецией альдостерона и при сопоставимом уровне АД, течение заболевания осложняется развитием инсультов, инфарктов миокарда, нарушений ритма сердца [17].

Полученные результаты подтверждают концепцию о дополнительных повреждающих эффектах альдостерона, которые проявляются независимо от уровня АД.

Сочетанным влиянием при низкорениновых формах ПГА гипертензивных и повреждающих сердечно-сосудистых эффектов альдостерона и, как следствие, поражением органов-мишеней можно объяснить большую частоту тяжелого и резистентного течения АГ по сравнению с эссенциальной АГ.

Важно подчеркнуть, что само резистентное течение АГ как при эссенциальной АГ, так и при других формах АГ сопряжено с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, поэтому ассоциация резистентности к терапии с различными формами низкоренинового ПГА требует особого внимания к этой категории больных АГ.

Несмотря на важность диагностики ПГА, скринингу в группах высокого риска развития этих вторичных низкорениновых форм АГ, в первую очередь у пациентов с резистентной к терапии АГ, не уделяется должного внимания, что подтверждает недавнее исследование, проведенное в Стенфордском университете [18]. По результатам анализа электронного регистра с использованием интегрированной базы данных резистентное течение АГ диагностировали в 3,7% случаев (n=5160 из 145 670 случаев АГ). Показатель выявляемости ПГА по частоте проведения скрининга по критерию повышенного АРС в группе пациентов с резистентным течением АГ не превысил 2,1%.

Вместе с тем возможность благоприятного прогноза при вторичной АГ, этиологически связанной с низкорениновыми формами ПГА, определяется своевременной адекватной тактикой лечения [10]. Целенаправленная диагностика, позволяющая дифференцировать различные клинико-морфологические формы ПГА, способствует раннему выявлению односторонних форм заболевания, подлежащих хирургическому лечению с последующей нормализацией или улучшением течения АГ. При неопухолевых формах низкоренинового ПГА (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников) адекватная комбинированная антигипертензивная терапия с включением антагонистов минералокортикоидных рецепторов также позволяет преодолеть рефрактерное течение АГ.

Своевременное проведение скрининга в группах высокого риска – у пациентов с резистентным течением АГ, ранняя диагностика опухолевых и гиперпластических форм низкоренинового ПГА и адекватное патогенетически обоснованное лечение – ключевые факторы, повышающие шанс эффективного контроля АГ и предупреждения риска ССО.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S 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 (25): e510–26.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125 (13): 1635–42.
- Petramala L, Olmati F, Galassi M et al. The prevalence of resistant arterial hypertension and secondary causes in a cohort of hypertensive patients: a single center experience. *Italian Journal of Medicine* 2017; 11 (4): 380–7.
- Mosso L, Carvajal C, González A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42 (2): 161–5.
- Strauch B, Zelinka T, Hampf M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (5): 349–52.
- Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational. *Lancet* 2008; 371 (9628): 1921–6.
- Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (7): 2826–35.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (14): 1811–20.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1889–916.
- Самедова Х.Ф., Чихладзе Н.М., Блинова Е.В. и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5 (2): 15–9. [Samedova Kh.F., Chikhladze N.M., Blinova E.V. et al. Otsenka funktsional'nogo sostoiianiia miokarda u bol'nykh arterial'noi gipertoniei na fone giper'aldosteronizma s ispol'zovaniem ortogonal'noi elektrokardiografii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2006; 5 (2): 15–9 (in Russian).]
- Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR et al. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (6): 2160–6.
- Чихладзе Н.М., Фаворова О.О., Чазова И.Е. Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. Терапевтический архив. 2018; 90 (9): 115–22. [Chikhladze N.M., Favorova O.O., Chazova I.E. Familial type I hyperaldosteronism: clinical observation and literature review. *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (9): 115–22 (in Russian).]
- Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E et al. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 98–103.
- Sang X, Jiang Y, Wang W et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1465–72.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–5.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (8): 1243–8.
- Jaffe G, Gray Z, Krishna G et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension. A Cohort Study. *Hypertension* 2020; 75 (3): 650–9.

## Информация об авторе / Information about the author

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: novella.cardio@mail.ru

Novella M. Chikhladze – D. Sci (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: novella.cardio@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

[Оригинальная статья]

# Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертонией

А.В. Аксенова<sup>✉</sup>, Е.В. Ощепкова, А.А. Орловский, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>aksenovaannav@gmail.com

## Аннотация

Артериальная гипертония (АГ), курение и сахарный диабет (СД) 2-го типа – факторы риска развития инфаркта миокарда (ИМ). Их половозрастные особенности при АГ изучены лишь в небольшом количестве эпидемиологических исследований.

**Цель.** Изучение влияния статуса курения и СД 2-го типа на заболеваемость ИМ у мужчин и женщин с АГ.

**Материалы и методы.** Проанализирована частота перенесенного ИМ, подтвержденного ЭКГ-критериями, у мужчин и женщин с АГ в зависимости от возраста, статуса курения и СД 2-го типа. Исследование проведено на выборке данных регистра АГ, включившей 28 899 больных АГ, наблюдавшихся в первичном звене здравоохранения в 2010–2016 гг.

**Результаты.** Число обращений мужчин и женщин с АГ в первичное звено здравоохранения являлось одинаковым в возрасте 25–44 лет, с возрастом доля мужчин прогрессивно уменьшалась. Частота развития ИМ у мужчин с АГ значительно выше во всех возрастах по сравнению с женщинами (в возрасте 25–44 лет выше в 18,3 раза). Никогда не курили 37,4% мужчин с АГ и 94,8% женщин с АГ. Максимальная заболеваемость ИМ 33,0% у мужчин среднего возраста, прекративших курить, у женщин – 14,1% в пожилом возрасте, прекративших курить. В молодом возрасте ИМ у курящих мужчин с АГ развивался в 3,7 раза, у прекративших курить – в 13 раз чаще по сравнению с некурящими. Максимумы кривых заболеваемости ИМ у женщин с АГ в зависимости от статуса курения смещены в сторону более старшего возраста по сравнению с мужчинами. У больных АГ с перенесенным ИМ, прекративших курить, по сравнению с некурящими больными в 2 раза чаще выполнены чрескожная ангиопластика коронарных артерий/коронарное шунтирование. Заболеваемость ИМ при СД у мужчин в среднем возрасте повышалась в 1,6 раза, у женщин с АГ – в 2,5 раза. Более выраженный вклад СД в увеличение заболеваемости ИМ у женщин с АГ по сравнению с мужчинами сохранялся до старческого возраста. В целом по группе больных АГ с СД заболеваемость ИМ составила 9,8% среди никогда не куривших больных, 17,7% – среди курящих и 28,3% – среди больных, прекративших курить. В группе никогда не куривших больных у мужчин с АГ и СД риск ИМ увеличился в 1,8 раза, у женщин с АГ и СД – в 2,8 раза. Однако отношения шансов вероятности развития ИМ на фоне СД у некурящих мужчин и женщин с АГ статистически значимо не различались.

**Заключение.** Выявлены гендерно-возрастные особенности влияния курения и СД 2-го типа на риск развития ИМ у больных АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения. Такие факторы риска ИМ, как мужской пол и курение, максимально проявляют себя в молодом возрасте. В старческом возрасте – статус курения уже не влияет на риск развития ИМ, тогда как мужской пол сохраняет свое значение во всех возрастах. Более высокая заболеваемость ИМ у мужчин с АГ по сравнению с женщинами (в 18,3 раза в молодом возрасте) объясняется как влиянием пола, так и большей частотой курения (в 12 раз). СД 2-го типа повышает риск развития ИМ во все периоды жизни: среднем, пожилом и старческом возрасте. У больных АГ СД 2-го типа повышает заболеваемость ИМ максимально в среднем возрасте – у женщин в 2,5 раза; у мужчин – в 1,6 раза. Курение у больных АГ и СД 2-го типа приводит к дополнительному повышению риска ИМ (до 2,8 раза).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, курение, сахарный диабет, пол, возраст.

**Для цитирования:** Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 24–31. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200245

## Gender-age peculiarities of smoking and diabetes mellitus role in the development of myocardial infarction in patients with arterial hypertension

[Original Article]

Anna V. Aksenova<sup>✉</sup>,  
Elena V. Oshchepkova,  
Aleksiej A. Orlovskiy, Irina E. Chazova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,  
National Medical Research Center  
of Cardiology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>aksenovaannav@gmail.com

**For citation:** Aksenova A.V.,  
Oshchepkova E.V., Orlovskii A.A.,  
Chazova I.E. Gender-age peculiarities  
of smoking and diabetes mellitus role  
in the development of myocardial  
infarction in patients with arterial  
hypertension. Systemic Hypertension.  
2020; 17 (4): 24–31.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200245

## Abstract

Arterial hypertension (AH), smoking and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are the risk factors for the development of myocardial infarction (MI). Their age and gender peculiarities of AH have been studied only in a small number of epidemiological studies.

**Aim.** To study the effect of smoking status and type 2 diabetes on the incidence of MI in men and women with hypertension.

**Materials and methods.** The frequency of MI in men and women with hypertension confirmed by ECG criteria was analyzed depending on age, smoking status and type 2 diabetes. 28 899 hypertensive patients of primary health care in 2010–2016 were included in the registry of hypertension.

**Results.** In the age of 25–44 the number of visits of men and women with hypertension in primary health care was the same, thereafter the ratio of men progressively had been decreasing with the age. The incidence of MI in men with hypertension is significantly higher at all ages than in women (it is 18.3 times higher at the age of 25–44). 37.4% of men and 94.8% of women with hypertension have never smoked. The maximum incidence of MI is in middle-aged men (33.0%) and in old-aged women (14.1%) groups, who stopped smoking. MI developed in 3.7 times more often in hypertensive young-age men group who are smoking than in nonsmokers, in those who stopped smoking – 13 times more often. The maxima of the curves of the incidence of MI in women with hypertension, based on the smoking status, shifted towards an older age in comparison with men. Percutaneous coronary intervention / Coronary artery bypass graft surgery was performed 2 times more often in hypertensive patients with MI who stopped smoking, compared to nonsmokers. The incidence of MI in hypertensive patients with diabetes in middle-aged men increased by 1.6 times, in women – 2.5 times. The higher influence of diabetes mellitus on escalation of MI incidence in women with hypertension than in men persisted until old age. The incidence of MI was 9.8% in never-smoked, 17.7% for smokers and 28.3% for stopped smoking hypertensive patients with diabetes. In the group of patients who never smoked, the risk of MI increased by 1.8 times in the men group and 2.8 in women with AH and DM. However, the odds of MI development in nonsmoking men and women groups with hypertension and diabetes did not significant.

**Conclusion.** Gender-age characteristics of the influence of smoking and type 2 diabetes on the risk of MI in patients with hypertension in primary health care were disclosed. Such risk factors for MI as male gender and smoking are most significant at a young age. In old age, smoking status no longer affects the risk of MI, while the male gender remains important at all ages. The higher incidence of MI in men with hypertension (18.3 times at a young age) compared to women is explained by both the influence of gender and the higher frequency of smoking (12 times). T2DM increases the risk of developing MI in middle age and older. In hypertensive patients with type 2 diabetes, the incidence of MI is maximally increased in middle age in women by 2.5 times; in men – 1.6 times. Smoking in patients with AH and type 2 diabetes leads to an additional increase of MI risk (up to 2.8 times).

**Key words:** arterial hypertension, myocardial infarction, smoking, diabetes mellitus, gender, age.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в странах Европы более 4 млн человек ежегодно умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В Российской Федерации смертность от ССЗ в 2014 г. являлась одной из самых высоких среди 49 стран Европы и Азии. Установлены гендерно-возрастные различия в развитии ССЗ. Мужчины в возрасте 65–94 лет болеют ССЗ более чем в 2 раза, а женщины – более чем в 3 раза чаще по сравнению с возрастным периодом 35–64 лет. Развитие ССЗ у женщин, как правило, происходит на 10 лет позже, чем у мужчин, среди них инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная смерть на 20 лет позже [1]. С увеличением возраста разница в частоте ССЗ между мужчинами и женщинами сокращается, у последних риск развития ИМ прогрессивно увеличивается после 45-летнего возраста [2]. У женщин, перенесших первый ИМ, чаще, чем у мужчин, фиксировались заболевания: сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нестабильная стенокардия [3]. Помимо возраста факторами риска развития ССЗ являются АГ, СД, гиперхолестеринемия, особенно атерогенный класс липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), курение. По данным исследования ЭССЭ-РФ эти факторы риска широко распространены в российской популяции 25–64 лет. Так, курение встречалось у 25,7% [4], повышенное артериальное давление (АД) – у 43,5% обследованных лиц. Среди пациентов с АГ более чем у 70% выявлен повышенный уровень холестерина (ХС) ЛПНП, у 8,6% – СД [5].

АГ – один из наиболее значимых модифицируемых факторов риска ССЗ [6], обуславливает развитие порядка 47% всех случаев ишемической болезни сердца в мире [7]. Заболеваемость ИМ увеличивается в прямой зависимости от степени повышения АД, начиная с уровня 115/75 мм рт. ст. [8]. Повышение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) на каждые 20/10 мм рт. ст. приводит к удвоению смертности от ССЗ. Возрастает и доля недиагностированных случаев ИМ. Среди больных с уровнем АД >160/95 мм рт. ст. диагноз остро ИМ не поставлен у 48% женщин и 32% мужчин [9].

Значение СД как фактора риска развития ИМ показано во многих исследованиях. Развитие ИМ относится к макрососудистым осложнениям СД. При 7-летнем сравнительном наблюдении 1059 больных СД и 1373 больных без СД выявлено, что риск развития ИМ наиболее высокий у больных с СД и ранее перенесенным ИМ и наиболее низкий – у больных без СД и ИМ в анамнезе (45 и 4% соответственно) [10]. Во Фремингемском исследовании выявлена частая заболеваемость СД у мужчин с не диагностированным ранее перенесенным ИМ [11]. У мужчин с СД доля не распознанных ранее ИМ более чем в 2 раза выше, чем у больных без СД (39% против 18%). У женщин с СД нивелируется защитный гормональный эффект в развитии ССЗ [12].

В исследовании INTERHEART, проводившемся в 52 странах, показано, что курение составляет 36% в структуре рисков развития первого ИМ [13]. В проспективном 12-летнем эпидемиологическом исследовании, включавшем более 11 тыс. человек от 35 до 52 лет, у мужчин ИМ в 4,6 раза чаще развивался, чем у женщин. Курение больше 20 сигарет в день повышало риск развития ИМ в 6 раз у женщин и в 3 раза у мужчин по сравнению с некурящими. У женщин среднего возраста курение являлось более сильным фактором риска ИМ, чем у мужчин. Относительные риски, связанные с уровнем липидов в плазме крови и величиной АД, идентичны, несмотря на большие гендерные различия в заболеваемости ИМ [14].

Комбинация факторов риска потенцирует влияние каждого из них на риск развития ИМ [15, 16]. Больные АГ с более низким уровнем АД, но большим количеством других факторов риска имеют более высокий риск, чем лица с высоким уровнем АД [17]. Гендерные особенности основных факторов риска ИМ изучены лишь в небольшом количестве эпидемиологических исследований. В частности, неясно, являются ли курение и СД одинаковыми факторами риска развития ИМ у муж-

чин и женщин с АГ в разные возрастные периоды жизни. Кроме того, эти вопросы мало изучены на российской популяции больных АГ.

## Материалы и методы

**Цель исследования** – изучение влияния статуса курения и СД 2-го типа на заболеваемость ИМ у больных АГ. Исследование проводилось на базе данных национального регистра АГ, который функционирует в амбулаторно-поликлинических учреждениях ряда регионов нашей страны. Детальная характеристика регистра АГ описана ранее [18]. Для анализа отобранные медицинские данные 28 899 больных старше 25 лет, внесенные в карту регистра АГ с 2010 по 2016 г.

Критерии исключения: возраст младше 25 лет, СД 1-го типа, наличие ИМ в анамнезе без подтверждения данными ЭКГ. Анализ проведен в 10 половозрастных группах (по критериям ВОЗ): 25–44 года (молодой), 45–59 лет (средний), 60–74 лет (пожилой), 75–89 лет (старческий возраст), более 90 лет (долгожители). Группы долгожителей оказались небольшими для проведения статистического анализа, в связи с чем для этих больных представлена только описательная статистика. Уровень АД определялся в соответствии с действующими рекомендациями во время врачебного амбулаторного осмотра. Перенесенный ИМ оценивался по анамнезу с подтверждением ЭКГ-критериев (Q-инфаркт). Курение оценивалось по данным опросника с категориями: прекратили курить; никогда не курили; курение в обычных/небольших/умеренных/больших/очень больших количествах; нет данных. Показатели курения и СД представлены категориальными переменными.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ STATISTICA 10, в зависимости от типа распределения переменных величин данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (STD) или как медиана ± интерквартильный размах. Для анализа таблиц сопряженности  $n \times m$ , где ( $n > 2$ ,  $m > 2$ ) применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение между исследуемыми группами проводилось путем сравнения частот ИМ в соответствующих категориях. Для риска развития ИМ таких факторов, как СД и курение, вычислялись отношения шансов (ОШ) вместе с доверительными интервалами (ДИ) внутри каждой из анализируемых групп, по которым также производилось сравнение между ними. С целью сравнения степеней влияния на риск развития ИМ таких факторов, как пол, СД и курение, для каждой из рассматриваемых возрастных групп модель логистической регрессии. Проверялись значимость влияния каждого из факторов, а также гипотеза о равной степени влияния курения и СД на риск развития ИМ. Для сравнения качества предсказания моделей в каждой возрастной группе использовался псевдо- $R^2$  (Cragg-Uhler).

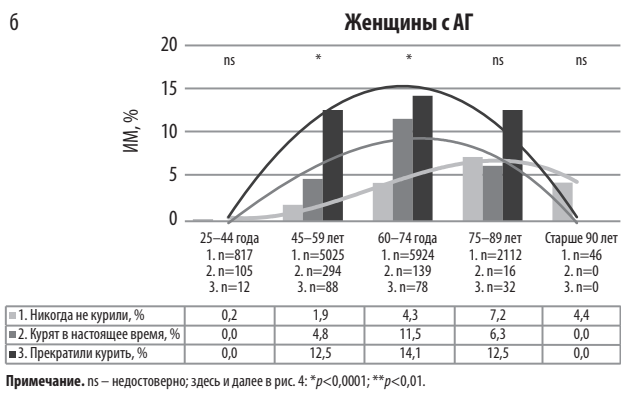
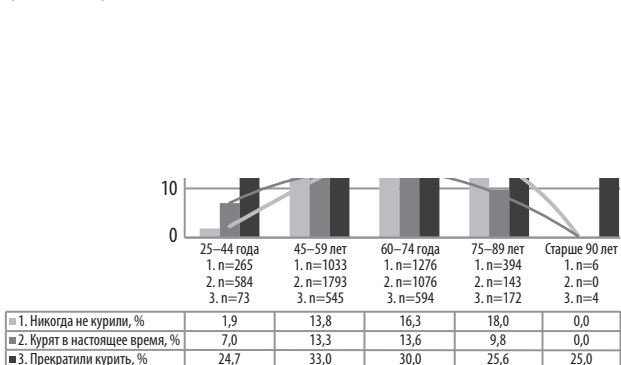
## Результаты

В исследование включены 28 899 больных АГ в возрасте от 25 лет, которые разбиты на возрастные группы согласно рекомендациям ВОЗ. Группы молодых больных АГ равноценны по числу мужчин и женщин – 1106 (49%) и 1151 (51%) соответственно. С повышением возраста увеличивалось преобладание женщин: в группе среднего возраста 4075 (37,22%) мужчин и 6872 (62,8%) женщины, в группе пожилого возраста – 3670 (31,7%) мужчин и 7923 (68,3%) женщины, в группах старческого возраста – 985 (24,5%) и 3044 (75,6%), в группе долгожителей – 17 (23,3%) и 56 (76,7%) мужчин и женщин соответственно. Наибольшее число обращений мужчин с АГ в поликлиники (в абсолютных цифрах) отмечалось в возрасте 45–59 лет, пик обращаемости женщин с АГ приходился на пожилой и старческий возраст (60–74 года).

Анализ статуса курения проведен у 22 646 больных АГ: 7958 мужчин и 14 688 женщин, в картах которых содержалась информация относительно статуса курения (рис. 1). Учитывая невозможность уточнения временного соотношения начала и длительности курения и перенесенного ИМ у больных АГ,

**Рис. 1. Частота ИМ в анамнезе в зависимости от статуса курения у мужчин (n=9391) и женщин с АГ (n=15 991).**

Fig. 1. Frequency of myocardial infarction (MI) in history based on smoking status in men (n=9391) and women with hypertension (n=15 991).



при анализе групп больных, курящих на момент заполнения опросника и прекративших курить, принят ряд допущений. Наиболее вероятным представляется предположение о том, что большинство больных АГ с ИМ (в анамнезе), курящие лица на момент заполнения опросника курили и до возникновения ИМ; большинство больных, прекративших курить, курили до заболевания ИМ и прекратили после его развития.

Мужчины с АГ курили значительно чаще женщин с АГ. Среди мужчин никогда не курили 37,4%/2974; курили 45,2%/3596 (на момент заполнения опросника) и прекратили курить 17,4%/3596; среди женщин АГ никогда не курили 94,8%/13 924; продолжали курить 3,8%/554; прекратили курить 1,4%/210.

Средние значения САД и ДАД у мужчин с АГ ниже, чем у женщин с АГ: 138,4±16,0/83,9±9,2 и 140,5±15,1/84,1±8,4 мм рт. ст. соответственно (табл. 1). Целевые значения АД отмечены у 42,1% мужчин и 36,8% женщин. Следует сказать, что у 84,9 до 95,2% больных АГ в амбулаторных картах имелись назначения антигипертензивной терапии (АГТ). Детальная характеристика проводимой АГТ описана ранее [19, 20].

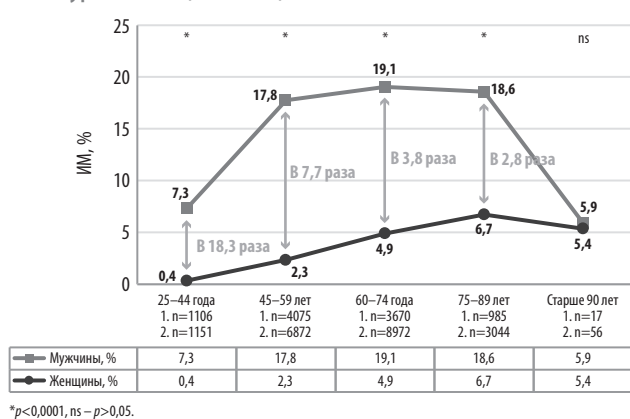
Обращает на себя внимание, что у никогда не куривших больных АГ в среднем регистрировались более высокие уровни АД и у них в меньшем проценте случаев достигалось целевое АД, чем у больных АГ, куривших в прошлом или курящих на момент заполнения опросника, – 140,5±15,2/84,2±8,4 мм рт. ст. (у 36,1% регистрировалось целевое АД) и 138,8±15,9/84,0±9,1 мм рт. ст. (у 40,8% регистрировалось целевое АД) соответственно.

У больных АГ и СД уровень САД был статистически значимо выше (142,2±16,7 мм рт. ст.), чем у больных без СД (139,4±15,2 мм рт. ст.), уровень ДАД в этих группах статистически значимо не различался (84,4±8,9 и 84,0±8,7 мм рт. ст.); целевое АД чаще регистрировалось в группе больных без СД – 33,1% vs 39,5%.

Средний уровень ХС ЛПНП статистически значимо различался только в зависимости от пола. У мужчин с АГ средние

**Рис. 2. Частота ИМ в анамнезе у мужчин и женщин с АГ (n=28 899).**

Fig. 2. Frequency of MI in history in men and women with hypertension (n=28 899).



значения ХС ЛПНП ниже, и частота ХС ЛПНП<3,0 ммоль/л выше, чем у женщин: 2,8 [2,1; 3,5] ммоль/л (55,9%) и 2,9 [2,0; 3,9] ммоль/л (52,2%) соответственно. У больных АГ с разным статусом курения (курящие/некурящие/прекратившие курить), с/без СД средние значения ХС ЛПНП и доли больных с уровнем ХС ЛПНП<3,0 ммоль/л статистически значимо не различались. Доля больных СД, у которых определялся уровень ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л (целевые значения для больных высокого риска на период обследования в 2010–2016 гг.), составила 13,9% и значимо не отличалась от показателей у больных АГ без СД.

У мужчин с АГ всех возрастов заболеваемость ИМ была выше, чем у женщин (рис. 2). В молодом возрасте ИМ у мужчин встречался чаще, чем у женщин, в 18,3 раза, в среднем возрасте – в 7,7, пожилым – в 3,8 и старческом – в 2,8. В группе долгожителей эта разница недостоверна.

В группе «некурящих» мужчин заболеваемость ИМ увеличивалась с возрастом и достигала максимума (18,6%) в пожилом возрасте (75–89 лет); см. рис. 1. В группе «курящих» – кривая риска развития ИМ имеет куполообразную форму с наибольшими значениями в среднем и пожилом возрасте (13,3 и 13,6%) и снижением в старческом возрасте. В группе «прекративших курить» максимум заболеваемости приходится на средний возраст (45–59 лет) – 33,0%.

В зависимости от статуса курения наиболее выраженная разница в заболеваемости ИМ у мужчин с АГ отмечается в молодом возрасте. У курящих мужчин в отличие от некурящих ИМ развивался в 3,7 раза чаще, а у прекративших курить – в 13 раз чаще. В среднем и пожилом возрасте заболеваемость ИМ у некурящих больных и продолжающих курить регистрировалась на уровне 13–16%, у больных, прекративших курить, – в 2 раза выше. Более высокую частоту развития ИМ у мужчин, прекративших курить, по-видимому, можно объяснить прекращением курения только после развития ИМ. У мужчин старческого возраста заболеваемость ИМ продолжила увеличиваться только в группе некурящих с 16,3 до 18,0%, у продолжающих курить и прекративших курить отмечалось снижение заболеваемости ИМ с 13,6 до 9,8% и с 30,0 до 25,6% соответственно.

У женщин с АГ заболеваемость ИМ значительно меньше, чем у мужчин. Наибольшая заболеваемость ИМ у мужчин составила 33,0% (мужчины среднего возраста, прекратившие курить), у женщин – 14,1% (пожилой возраст, прекратившие курить). Формы кривых заболеваемости ИМ в зависимости от курения имеют сходный характер с соответствующими кривыми у мужчин с АГ, при этом отмечается сдвиг максимальных значений в сторону более старшего возраста. Так, среди некурящих женщин с АГ заболеваемость ИМ линейно возрастала с молодого возраста до долгожителей (от 0,2 до 7,2%). Среди курящих женщин заболеваемость ИМ значительно выше и находилась

**Таблица 1. Характеристика уровня САД, ДАД, ХС ЛПНП, достижения целевых значений АД и ХС ЛПНП у больных АГ в зависимости от пола, статуса курения и наличия СД 2-го типа****Table 1. Systolic blood pressure (BP), diastolic BP, low density lipoproteins (LDL) cholesterol, target BP and LDL cholesterol in hypertensive patients groups, based on gender, smoking status and the presence of type 2 diabetes**

	Мужчины с АГ	Женщины с АГ	p
САД, мм рт. ст. (n=28 296)	138,4±16,0	140,5±15,1	<0,0001
ДАД, мм рт. ст. (n=28 291)	83,9±9,2	84,1±8,4	<0,0001
АД<140/90 мм рт. ст. (n=28 294), %	42,1	36,8	
ХС ЛПНП, ммоль/л (n=3950)	2,8 [2,1; 3,5]	2,9 [2,0; 3,9]	<0,05
ХС ЛПНП<3,0 ммоль/л, %	55,9	52,2	<0,05
	Больные АГ, курящие на момент заполнения опросника или в прошлом	Больные АГ, никогда не курившие	
САД, мм рт. ст. (n=22 481)	138,8±15,9	140,5±15,2	<0,0001
ДАД, мм рт. ст. (n=22 476)	84,0±9,1	84,2±8,4	<0,0001
АД<140/90 мм рт. ст. (n=22 479), %	40,8	36,1	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [1,9; 3,5]	2,9±1,2	ns
ХС ЛПНП<3,0 ммоль/л (n=3170), %	56,9	56,6	ns
	Больные АГ без СД 2-го типа	Больные АГ и СД 2-го типа	
САД, мм рт. ст. (n=28 296)	139,4±15,2	142,2±16,7	<0,0001
ДАД, мм рт. ст. (n=28 291)	84,0±8,7	84,4±8,9	ns
АД<140/90 мм рт. ст. (n=28 294), %	39,5	33,1	<0,0001
ХС ЛПНП ммоль/л (n=3950), %	2,9 [2,0; 3,7]	2,9 [2,1; 3,9]	ns
ХС ЛПНП<3,0 ммоль/л (n=3950), %	54,1	52,7	ns
ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л (n=3950), %	11,8	13,9	ns

**Примечание.** Для САД и ДАД данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, данные по ХС ЛПНП – в виде медианы и интерквартильного размаха, для расчета p применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона; ns –  $p>0,05$ .

**Note.** For SBP and DBP, data are presented as mean ± standard deviation; for LDL cholesterol, data are presented as median and interquartile range; to calculate p Pearson's  $\chi^2$  test was used.

в пределах 4,8–11,5% (максимум в пожилом возрасте); среди прекративших курить женщин с АГ – 12,5–14,1% (максимум также в пожилом возрасте). Максимальная частота развития ИМ в группе больных, прекративших курить, вероятно, объясняется тем, что они смогли отказаться от курения только после развития ИМ. Решение о прекращении курения в большинстве случаев могло быть связано также с тяжестью состояния после ИМ. Это предположение подтверждается большей частотой в группе больных АГ, прекративших курить и перенесших ИМ, диагностированием ХСН, в 2 раза более частым выполнением чрескожной ангиопластики коронарных артерий и операции коронарного шунтирования по сравнению с некурящими больными (табл. 2, А). В 2010–2016 гг. курили от 35,0 до 56,2% мужчин с АГ (минимальное значение регистрировалось в 2013 г., максимальное – в 2010 г.); прекратили курить от 10,4 до 23,9% (минимальное значение зафиксировано в 2015 г., максимальное – в 2013 г.), среди женщин с АГ курили от 3,2 до 6,2% (минимальное значение зафиксировано в 2013 г., максимальное – в 2016 г.), прекратили курить от 2,2 до 0,4% (рис. 3).

Влияние СД у больных АГ на частоту развития ИМ более выражено у женщин, чаще в среднем возрасте (рис. 4). У мужчин с АГ и СД заболеваемость ИМ в среднем возрасте увеличивается в 1,6 раза, у женщин с АГ – в 2,5 раза. Более сильный вклад СД в увеличение заболеваемости ИМ у женщин по сравнению с мужчинами сохраняется до старческого возраста. У мужчин с АГ и СД заболеваемость ИМ в среднем и пожилом возрасте сопоставима с заболеваемостью ИМ у мужчин с АГ, прекративших курить, и также максимальна в среднем возрасте (27,1%).

В группе женщин с АГ и СД среднего, пожилого и старческого возраста заболеваемость ИМ сопоставима с уровнем заболеваемости ИМ у женщин, продолжающих курить, растет с 5 до 11% с увеличением возраста. У курящих женщин максимум заболеваемости ИМ (11%) приходится на средний возраст.

В зависимости от статуса курения анализ заболеваемости ИМ у больных АГ с СД показал следующее. В целом по группе больных АГ с СД заболеваемость ИМ среди никогда не куривших составила 9,8%, среди продолжающих курить – 17,7% и среди больных, прекративших курить, – 28,3% (табл. 2, Б). В группе никогда не куривших мужчин с АГ и СД риск развития ИМ увеличился в 1,8 раза (с 13,3 до 21,8%); в группе никогда не куривших женщин – в 2,8 раза (с 2,8 до 7,7%). Однако ОШ вероятности развития ИМ при СД у некурящих мужчин и женщин с АГ статистически значимо не различались (табл. 2, В).

Модель логистической регрессии (рис. 5) показала, что в молодом возрасте риск развития ИМ статистически значимо зависит от мужского пола, ОШ (ДИ, p-значение) 14,6 (3,3–64,0;  $p<0,001$ ) и факта курения в момент обследования врачом или в прошлом, ОШ 4,4 (1,9–10,1;  $p<0,001$ ). У больных молодого возраста с СД наблюдается лишь тенденция к статистически значимому влиянию этого фактора на риск развития ИМ, ОШ 2,2 (0,9–5,5;  $p=0,088$ ).

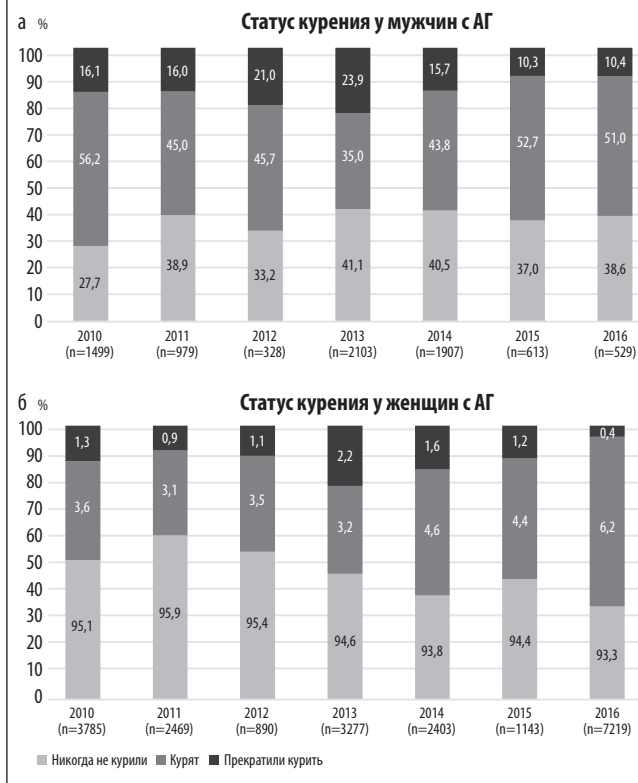
В среднем и пожилом возрасте на риск развития ИМ влияют все 3 фактора: мужской пол, курение и СД; ОШ 6,8 (5,4–8,7); 1,6 (1,3–1,9); 2,1 (1,7–2,7) в среднем и 3,9 (3,3–4,7); 1,5 (1,2–1,7); 1,82 (1,5–2,2) в пожилом возрасте соответственно. В старческом возрасте фактор курения становится статистически незначимым, мужской пол влияет меньше, чем в предыдущие годы, – ОШ 2,8 (2,1–3,8), а СД сохраняет свое значение – ОШ 1,77 (1,3–2,4).

## Обсуждение

По данным регистра АГ частота обращения мужчин и женщин с АГ в поликлиники одинакова в молодом возрасте (25–44 года). Начиная со среднего возраста представленность мужского пола в когортах больных АГ прогрессивно снижается, что, возможно, связано с большей заболеваемостью и смертностью мужчин от ССЗ по сравнению с женщинами.

**Рис. 3. Динамика статуса курения у мужчин и женщин с АГ за период с 2010 по 2016 г.**

Fig. 3. Dynamics of smoking status in men and women with hypertension for the period from 2010 to 2016.

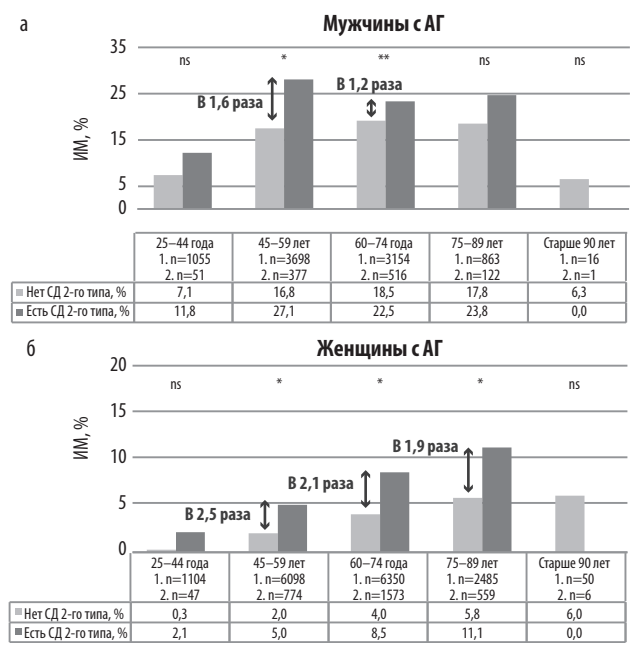


По данным С.А. Бойцова и соавт., для большинства регионов коэффициент различия смертности между мужчинами и женщинами равен 1,8. В среднем возрасте (40–59 лет) уровень смертности мужчин очень высокий, мужчины этой возрастной группы умирают более чем в 3 раза чаще женщин [21]. Проведенное исследование показало, что тренд повышения заболеваемости ИМ у женщин с АГ повторяет таковой у мужчин, но на 20 лет позже. Эти результаты согласуются с результатами других исследований [1]. Выявленная в данном исследовании статистически значимая разница в частоте развития ИМ у мужчин начиная с молодого возраста (25–44 года), составляющая 18,3 раза по сравнению с молодыми женщинами с АГ, подтверждает значение мужского пола как самостоятельного фактора риска развития ССЗ. Показано, что у молодых мужчин (45 лет и младше), поступивших с острым коронарным синдромом, чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий, что также подтверждает мужской пол и АГ как фактор риска развития ССЗ [22]. Эти данные диктуют необходимость проведения более активной и ранней профилактики ССЗ у мужчин начиная с молодого возраста.

Повышенный уровень АД является одним из ведущих факторов риска развития ИМ. В данном исследовании не оценивалось влияние АГ на развитие ИМ в силу того, что анализ заболеваемости ИМ проводился ретроспективно. Учитывая наблюдаемую тенденцию врачей к записи округленных значений уровней АД, его интерпретация также затруднена. Обращает на себя внимание неудовлетворительное достижение целевого АД во всех группах больных АГ с минимальными значениями (33,1%) у больных АГ с СД. От 84,9 до 95,2% больных в различных возрастных группах назначена АГТ согласно записям в амбулаторных картах. Проведенный ранее анализ показателей АД у мужчин и женщин [20] выявил различие в 5 мм рт. ст. по уровню САД только в группе больных среднего возраста с АГ: у мужчин (n=4892) САД – 135,0 [130,0; 145,0] мм рт. ст., у женщин (n=7390) САД – 140,0 [130,0; 150,0] мм рт. ст.

**Рис. 4. Частота ИМ в анамнезе у больных АГ в зависимости от наличия СД 2-го типа у мужчин (n=12 073) и женщин (n=21 408).**

Fig. 4. The frequency of myocardial infarction in history in hypertensive patients based on the presence of type 2 diabetes in men (n=12 073) and women (n=21 408).



В остальных возрастных группах статистически значимых различий по уровню АД не имелось. В группах пожилого и старческого возраста САД – 140,0 [130,0; 150,0] мм рт. ст. и ДАД – 80,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст.

В рамках данной работы также невозможно оценить вклад повышенного уровня ХС ЛПНП в риск развития ИМ в силу ретроспективного дизайна исследования. Вместе с тем необходимо подчеркнуть недостаточность контроля ХС ЛПНП в целом у больных АГ и тем более у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших ИМ, с СД.

Исследование показало 3-кратное повышение риска развития ИМ у курящих больных АГ с СД. По данным E. Millett и соавт., риск развития ИМ при сочетании АГ, СД 2-го типа и курения повышается в 5 раз у женщин и в 2 – у мужчин [23]. Статистически значимо курение влияет на риск развития ИМ у мужчин с АГ начиная с молодого и вплоть до старческого возраста; у женщин с АГ – в среднем и пожилом возрасте. Каждый 3-й больной АГ, бросивший курить, уже перенес ИМ, что говорит о недостаточном знании и понимании больных АГ вреда курения, оказываемого на здоровье. Данное исследование выявило смещение максимальных значений заболеваемости ИМ у мужчин с АГ к более молодому возрасту в зависимости от статуса курения. У некурящих мужчин частота ИМ выше в старческом возрасте, у продолжающих курить – в пожилом, у прекративших курить – в среднем. Это смещение может быть объяснено более ранним и выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий/увеличением зоны поражения миокарда и высокой смертностью у курящих больных АГ.

Полученные данные о частоте курения среди мужчин с АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения, совпадает с популяционными значениями. Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ, курят 43,5±0,6% мужчин, по данным регистра – 45,2%. Частота курения среди женщин с АГ значительно ниже, чем в популяции. По данным регистра АГ 3,8% женщин курят, по данным ЭССЕ-РФ – 14,2±0,4% [4]. Обращает на себя внимание некоторое снижение числа курящих и прекративших курить среди больных АГ в 2013 г., что, возможно, связано с принятием «антитабачного» федерального закона [24].

**Таблица 2. Анализ в зависимости от статуса курения: А – характеристика больных АГ с ИМ в анамнезе; Б – частота ИМ в анамнезе у больных АГ с СД 2-го типа; В – частота ИМ в анамнезе у некурящих больных АГ с/без СД 2-го типа**  
**Table 2. Analysis based on smoking status: A – characteristics of hypertensive patients with a history of MI; B – frequency of MI in history in hypertensive patients with type 2 diabetes; C – frequency of MI in history in non-smoking AH patients with/without type 2 diabetes**

<b>А. Больные АГ и ИМ (в анамнезе)</b>				
	<b>Никогда не курили (n=932)</b>	<b>Курят в настоящий момент (n=471)</b>	<b>Прекратили курить (n=449)</b>	<b>p</b>
Мужской пол	45,8% (n=427)	93,4% (n=440)	94,2% (n=423)	<0,0001
Диагноз ХСН	76,2% (n=710)	77,9% (n=367)	85,3% (n=383)	<0,001
Частота чрескожных коронарных вмешательств	10,2% (n=95)	19,1% (n=90)	22,1% (n=99)	<0,0001
Частота коронарных шунтирований	2,9% (n=27)	4,5% (n=21)	5,8% (n=26)	<0,05
<b>Б. Больные АГ и СД 2-го типа</b>				
	<b>Никогда не курили (n=2555)</b>	<b>Курят в настоящий момент (n=310)</b>	<b>Прекратили курить (n=233)</b>	<b>p</b>
Частота ИМ (в анамнезе)	9,8% (n=251)	17,7% (n=55)	28,3% (n=66)	<0,0001
<b>В. Некурящие больные АГ</b>				
	<b>Нет СД 2-го типа мужчины (n=2594) женщины (n=11 749)</b>	<b>Есть СД 2-го типа мужчины (n=380) женщины (n=2175)</b>	<b>p</b>	<b>ОШ (95% ДИ)</b>
Частота ИМ (в анамнезе) среди мужчин	13,26% (n=344)	21,84% (n=83)	<0,0001	1,83 (1,38–2,4)
Частота ИМ (в анамнезе) среди женщин	2,87% (n=337)	7,72% (n=168)	<0,0001	2,83 (2,33–3,44)

**Примечание.** Здесь и далее в рис. 5: p-значение указано для z-критерия Вальда.

**Note.** Here and further in fig. 5: the p-value is given for Wald z-test.

В группе прекративших курить больных АГ с перенесенным ИМ выявлена большая частота выполнения чрескожных коронарных вмешательств и операций аортокоронарного шунтирования. По-видимому, на принятие решения о прекращении курения повлияла тяжесть перенесенных ССЗ и связанных с этим высокотехнологических вмешательств. Наиболее выражено негативный эффект курения проявляется у мужчин с АГ молодого возраста (25–44 года, прекратившие курить vs никогда не курившие), увеличивая риск развития ИМ до 13 раз, и у женщин с АГ среднего возраста (45–59 лет, прекратившие курить vs никогда не курившие) до 6 раз. В международном исследовании INTERHEART [13] и проспективном исследовании, выполненном в Великобритании (502 628 включенных лиц 40–69 лет с 2006 по 2010 г.) [23], курение являлось более сильным фактором риска развития ИМ у женщин (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,32; 1,83). Курение наиболее значимо повышало риск развития ИМ у женщин в возрасте 50–59 лет (ОШ 4,05 95% ДИ 3,17; 5,16). В проведенном нами исследовании курение более значимо повышало риск развития ИМ у мужчин, чем у женщин. Эти различия, учитывая увеличение риска ИМ у обоих полов в зависимости от интенсивности курения [13, 23, 25], объясняются влиянием большего количества выкуриваемых в день сигарет мужчинами с АГ, чем женщинами (рис. 6).

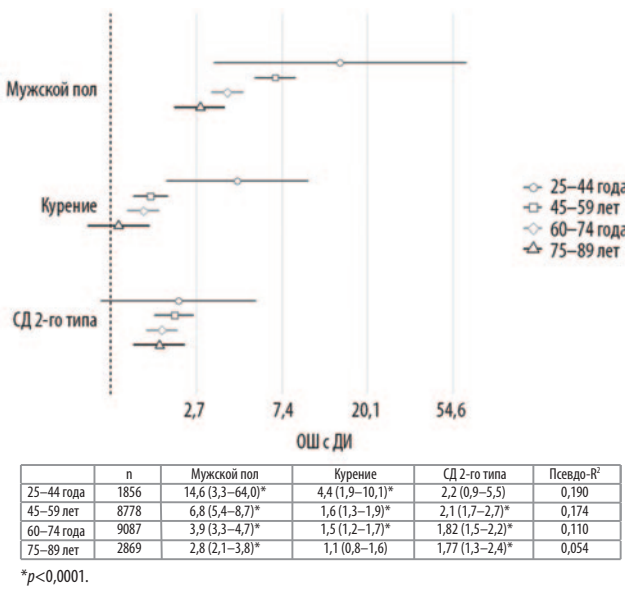
Интерес к изучению гендерных различий влияния СД на риск развития ИМ значительно вырос в последние годы. Анализ 800 тыс. человек, из которых 26 тыс. перенесли сердечно-сосудистые события, продемонстрировал, что у женщин с СД относительный риск развития ишемической болезни сердца на 44% выше, чем у мужчин с СД [26]. СД значимо влияет на заболеваемость ИМ как у женщин с АГ, так и у мужчин. По результатам данного исследования у женщин с АГ риск развития ИМ в среднем, пожилом и старческом возрасте увеличивается в 2,5, 2,1 и 1,9 раза, у мужчин в среднем и пожилом возрасте в 1,6 и 1,2 раза соответственно. Меньшая выраженность влияния СД на заболеваемость ИМ у мужчин может быть объяснена большей частотой курения у мужчин и влиянием в большей степени именно этого фактора на заболеваемость ИМ у мужчин. Для уточнения влияния СД отдельно от влияния курения проанализирована заболеваемость ИМ в группах никогда не куривших мужчин и женщин с АГ. Наличие СД повышало риск ИМ в этих группах в 1,8 раза у мужчин с АГ и в 2,8 – у женщин с

АГ. Курение у больных АГ и СД приводит к дополнительному повышению риска ИМ до 2,8 раза [прекратившие курить (28,3%), курящие (17,7%), некурящие больные с АГ (9,8%)]. В исследовании, проведенном в Великобритании, СД 2-го типа ассоциирован с повышением риска ИМ у обоих полов, однако у женщин риск выше: ОШ 1,96 (1,60; 2,41) у женщин и 1,33 (1,18; 1,51) у мужчин. Максимальные значения отмечены у женщин моложе 50 лет, ОШ составили 3,73 (1,93; 7,2) [23]. Более выраженное влияние СД на риск развития ИМ у женщин также отмечен в итальянском когортном исследовании [27] и INTERHEART.

Влияние мужского пола у больных АГ на риск развития ИМ сохранялось во всех возрастах, было максимально выраженным в молодом возрасте (ОШ в 14,6 раза повышало риск развития ИМ) и снижалось к старческому (ОШ в 2,8 раза). Курение как фактор риска развития ИМ у больных АГ наибольшее влияние оказывало у молодых больных (повышало риск ИМ в 4,4 раза), его значимость постепенно уменьшалась с течением времени и полностью нивелировалась в старческом возрасте. СД – статистически не значимый фактор повышения риска развития ИМ у больных АГ в молодом возрасте, но увеличивал риск развития ИМ начиная со среднего возраста и сохранял свое влияние в среднем, пожилом и старческом возрасте на практически одинаковом уровне. Исследование в Великобритании выявило более выраженное влияние курения и СД на риск развития ИМ в общей популяции у женщин, чем у мужчин. С возрастом значимость курения как фактора риска у мужчин несколько снижалась, оставаясь важной и в возрасте старше 60 лет – ОШ 1,8 (ДИ 1,58; 2,05), тогда как у женщин зависимость от возраста не столь выражена. Значение СД как фактора риска развития ИМ существенно уменьшалось у больных старше 50 лет. Разный вклад курения и СД в риск развития ИМ в зависимости от выборки (больные АГ или общая популяция) и возраста может объясняться тем, что АГ в пожилом и старческом возрасте становится более весомым фактором по сравнению с курением, тогда как СД имеет самостоятельное значение в ухудшении прогноза. Несмотря на сравнимое или даже превосходящее значение факторов риска развития ИМ у женщин, частота развития ИМ у мужчин остается в 3 раза более высокой [23], что подчеркивает значение мужского пола как отдельного немодифицируемого фактора риска.

**Рис. 5. ОШ риска развития ИМ, рассчитанные для каждой возрастной группы в рамках моделей логистических регрессий с предикторами: мужской пол, факт курения на момент заполнения опросника или в прошлом, СД 2-го типа.**

Fig. 5. Hazard ratios for risk of MI, calculated for each age group within the framework of logistic regression models with predictors: male gender, the fact of smoking at the time of filling out the questionnaire or in the past, type 2 diabetes.



### Заключение

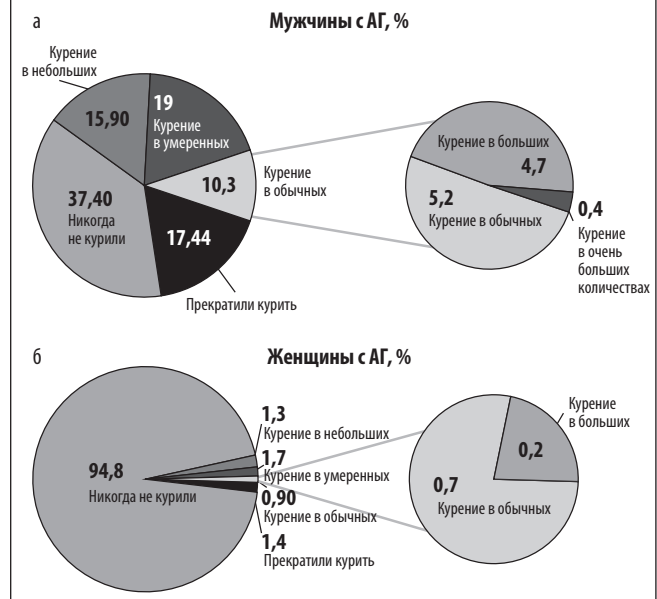
Выявлены гендерно-возрастные особенности влияния курения и СД 2-го типа на риск развития ИМ (в анамнезе) у больных АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Такие факторы риска ИМ, как мужской пол и курение, максимально проявляют себя в молодом возрасте. В старческом возрасте статус курения уже не влияет на риск развития ИМ, тогда как мужской пол сохраняет свое значение во всех возрастах. Более высокая заболеваемость ИМ у мужчин с АГ по сравнению с женщинами (в 18,3 раза в молодом возрасте) объясняется как влиянием пола, так и в 12 раз большей частотой курения.

СД 2-го типа повышает риск развития ИМ во все периоды жизни: среднем, пожилом и старческом возрасте. У больных

**Рис. 6. Частота статуса и интенсивности курения у мужчин и женщин с АГ (n=7958, n=14 688 соответственно).**

Fig. 6. Smoking status and intensity of smoking in men and women with hypertension (n=7958, n=14 688, respectively).



АГ СД 2-го типа повышает заболеваемость ИМ максимально в среднем возрасте – у женщин в 2,5 раза; у мужчин – в 1,6. Курение у больных АГ и СД 2-го типа приводит к дополнительному повышению риска ИМ (до 2,8 раза).

Потенцирующее влияние традиционных факторов риска – курения, СД 2-го типа, дислипидемии в развитии ИМ у больных АГ, особенно молодого возраста, требует более активного проведения профилактики и лечения ССЗ (контроль факторов риска, достижение целевых показателей лечения) и популяризации здорового образа жизни не только среди больных АГ, но и среди практически здоровых лиц с факторами риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137 (12): e67. Epub 2018.
- Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. *Arch Intern Med* 2008; 168 (12): 1310.
- Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992; 152 (5): 972.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevanii v rossiiskoi populiatcii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (in Russian).]
- Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 56–62. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.56-62 [Zhernakova J.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V. et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (1): 56–62. doi: 10.26442/2075-082X\_15.1.56-62 (in Russian).]
- Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Lancet* 2018; 392 (10159): 1923.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *International Society of Hypertension. Lancet* 2008; 371 (9623): 1513.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903.
- Kannel WB, Dannenberg AL, Abbott RD. Unrecognized myocardial infarction and hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 109 (3 Pt 1): 581.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *Engl J Med* 1998; 339 (4): 229.
- Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110 (5): 1100.
- Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 538546.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937.
- Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93 (3): 450.
- Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7 (7 Pt 2): 75.

16. Kannel WB, Wolf PA. Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure. *JAMA* 2008; 300 (21): 2545.
17. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365 (9457): 434.
18. Ощепкова Е.В. Регистр артериальной гипертонии (результаты функционирования в 2005–2008 годах). *Атмосфера*. 2009; 1. [Oshchepkova E.V. Registr arterial'noi gipertonii (rezul'taty funktsionirovaniia v 2005–2008 godakh). *Atmosfera*. 2009; 1 (in Russian).]
19. Ощепкова Е.В., Аксенова А.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертонии у мужчин и женщин в реальной клинической практике по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (9): 88–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000356 [Oshchepkova E.V., Aksenova A.V., Orlovskij A.A., Chazova I.E. Antihypertensive therapy in men and women in real clinical practice according to the National register. *Therapeutic archive*. 2019; 91 (9): 88–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000356 (in Russian).]
20. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертонии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра АГ). *Терапевтический архив*. 2019; 91 (1): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021 [Chazova I.E., Aksenova A.V., Oschepkova E.V. Clinical features of arterial hypertension in men and women (according to the National Registry of Arterial Hypertension). *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (1): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021 (in Russian).]
21. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019; 59 (3): 53–9. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242 [Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019; 59 (3): 53–9. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242 (in Russian).]
22. Junhua Ge, Jian Li, Haichu Yu, Bo Hou. Hypertension Is an Independent Predictor of Multivessel Coronary Artery Disease in Young Adults with Acute Coronary Syndrome. *Int J Hypertens* 2018. DOI: 10.1155/2018/7623639
23. Millett ERC, Sanne PAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ* 2018; 363: k4247.
24. Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5736-federalnyy-zakon-15-fz-ot-23-fevralya-2013-g> [Federal'nyi zakon ot 23.02.2013 №15-FZ "Ob okhrane zdorov'ia grazhdan ot vozdeistviia okruzhaiushchego tabachnogo dyma i posledstviia potrebleniia tabaka". <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5736-federalnyy-zakon-15-fz-ot-23-fevralya-2013-g> (in Russian).]
25. Iversen B, Jacobsen BK, Løchen M-L. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 659–67. DOI: 10.1007/s10654-013-9785-z
26. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014; 57: 1542–51. DOI: 10.1007/s00125-014-3260-6
27. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn018 pmid: 18334475

## Информация об авторах / Information about the authors

**Аксенова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Орловский Алексей Александрович** – статистик, редактор научно-организационного отд. ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0794-4683

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

**Anna V. Aksenova** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

**Elena V. Oshchepkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Aleksej A. Orlovskiy** – statistician, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0794-4683

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

[Оригинальная статья]

# Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и его отдаленный прогноз

О.Ю. Миронова<sup>✉</sup>, В.В. Фомин

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Часто артериальная гипертензия (АГ) сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно у пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями. Как известно, почки, выводящие контраст после проведения чрескожных коронарных вмешательств, являются органом-мишенью АГ, в связи с чем изучение риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП) и его отдаленного влияния на прогноз является важной задачей для ученых в настоящее время.

**Цель.** Определить частоту КА-ОПП у пациентов с ИБС и АГ и его влияние на прогноз.

**Материалы и методы.** В проспективное открытое наблюдательное когортное исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153) с периодом наблюдения более 5 лет включены 435 больных со стабильной ИБС и АГ и показаниями к проведению исследований с внутриаартериальным введением йодсодержащего контрастного вещества. КА-ОПП определяли в случае повышения уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного либо на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) и более от исходного через 48 ч после введения контраста. Первичной конечной точкой считали развитие контраст-индуцированного острого повреждения почек в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). В качестве вторичных конечных точек нами выбраны общая, сердечно-сосудистая смертность, развитие инфаркта миокарда, инсульта, острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), повторная реваскуляризация (операция коронарного шунтирования/чрескожное коронарное вмешательство).

**Результаты.** Большинство включенных пациентов – лица мужского пола с избыточной массой тела (индекс массы тела  $29,1 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>). При этом сахарным диабетом страдали лишь 88 (20,2%) больных, а сердечной недостаточностью – 3,9%. Объем введенного контраста составил  $236,6 \pm 90,2$  мл. Частота КА-ОПП – 82 (18,9%) случая. Сердечно-сосудистая смертность составила 3,9%, от инфаркта – 9,4%, инсульта – 2,5%, ОДСН – 9,7%.

**Заключение.** Частота КА-ОПП у пациентов со стабильной ИБС и АГ несколько выше, чем без указанного сочетания заболеваний. Имеется тенденция к лучшей выживаемости без ИМ, инсульта и ОДСН у пациентов без КА-ОПП.

**Ключевые слова:** контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-индуцированная нефропатия, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, чрескожное коронарное вмешательство, артериальная гипертензия, стабильная ишемическая болезнь сердца, прогноз.

**Для цитирования:** Миронова О.Ю., Фомин В.В. Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и его отдаленный прогноз. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 32–36. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200528

## Contrast-associated acute kidney injury in patients with arterial hypertension and coronary artery disease and its long-term prognosis

[Original Article]

Olga Iu. Mironova<sup>✉</sup>, Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru

**For citation:** Mironova O.Iu., Fomin V.V. Contrast-associated acute kidney injury in patients with arterial hypertension and coronary artery disease and its long-term prognosis. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 32–36. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200528

## Abstract

**Background.** Arterial hypertension (AH) is frequently associated with coronary artery disease (CAD), especially in older patients and patients with comorbidities. Kidneys eliminate the contrast media after percutaneous coronary interventions and are considered target organs of AH, what makes the research of contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) and its long-term prognosis important topics for the researchers nowadays.

**Aim.** To assess the incidence of CA-AKI in patients with CAD and AH and its prognostic significance.

**Materials and methods.** 435 patients with stable CAD and AH and indications for studies with intraarterial iodine contrast media administration were included in the prospective open observational cohort study (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153) with a follow-up period more than 5 years. CA-AKI was defined as the 25% rise (or 0.5 mg/dl) of serum creatinine from baseline assessed 48 hours after administration of contrast media. The primary endpoint was CA-AKI according to KDIGO criteria. The secondary endpoints were total mortality, cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke, acute decompensation of heart failure, coronary artery bypass grafting, repeat percutaneous coronary intervention.

**Results.** Most of the patients, included in the study, were overweight (BMI  $29.1 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup>) males. 88 (20.2%) patients suffered from diabetes mellitus and 3.9% had heart failure. The mean volume of contrast media administered was  $236.6 \pm 90.2$  ml. The rate of CA-AKI was 82 (18.9%) cases. The cardiovascular mortality rate was 3.9%, myocardial infarction – 9.4%, stroke – 2.5%, acute decompensation of heart failure – 9.7%.

**Conclusion.** The rate of CA-AKI in patients with stable CAD and AH is slightly higher than in patients without such a combination of diseases. There is a trend towards better survival free of myocardial infarction, stroke or acute decompensation of heart failure in patients without CA-AKI.

**Key words:** contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, arterial hypertension, stable coronary artery disease, prognosis.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является давно известным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза. Во многих случаях пациенты не осведомлены о наличии столь грозного фактора риска, что ведет к повышению риска развития таких заболеваний, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. Ведь очень часто АГ сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно у пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями.

По мере развития технологий рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение приобретают все большее распространение, а количество таких вмешательств неуклонно растет с каждым годом. Как известно, проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) сопровождается внутриартериальным введением йодсодержащего контрастного вещества (КВ). При наличии у больных факторов риска и разных их сочетаний такие процедуры могут осложниться развитием контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП) [1] и других нежелательных событий.

Большинство ранее проведенных исследований влияния КА-ОПП на прогноз выполнено у пациентов с разными формами ИБС, однако не учитывали наличие у них столь серьезного фактора риска, как АГ [2]. Кроме того, влияние этого синдрома на отдаленный прогноз по-прежнему нуждается в изучении в разных группах больных с сопутствующими заболеваниями [3].

## Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоих полов старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, страдающие стабильной ИБС, которым показано проведение исследования с внутриартериальным введением йодсодержащего КВ. Все больные получали оптимальную медикаментозную терапию на момент включения в исследование.

Проводимое исследование являлось открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим исследованием, зарегистрированным в базе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

КА-ОПП принято определять в соответствии с рекомендациями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [4] по острому повреждению почек как повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения КВ. Уровень сывороточного креатинина определен всем пациентам до введения КВ и через 48 ч. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕПІ.

АГ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [5] как повышение систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления  $\geq 90$  мм рт. ст. при офисном измерении.

**Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование**

**Table 1. Clinical characteristics of the patients enrolled**

Характеристика	Число больных
Возраст, лет	60,17±10,9
Женский пол, абс. (%)	124 (28,5)
Масса тела, кг	85±15,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1±4,8
Реакция на йод в анамнезе, абс. (%)	4 (0,9)
Заболевания почек, абс. (%)	49 (11,3)
Операции на почках, абс. (%)	9 (2)
Анемия, абс. (%)	23 (5,3)
СН, абс. (%)	17 (3,9)
Сахарный диабет, абс. (%)	88 (20,2)
Гиперурикемия, абс. (%)	6 (1,4)
Протеинурия, абс. (%)	22 (5)
Объем контраста, мл	236,6±90,2
Всего больных, абс. (%)	435 (100)

**Примечание.** Гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для массы тела, ИМТ-данные представлены в формате среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

**Note.** Hyperuricemia – elevation of uric acid level higher than 7 mg/dl (416 mkmol/l); for age, weight, BMI – the results are presented as mean  $\pm$  standard deviation of the mean.

**Таблица 2. Лекарственные средства, повышающие риск развития острого повреждения почек, получаемые пациентами**

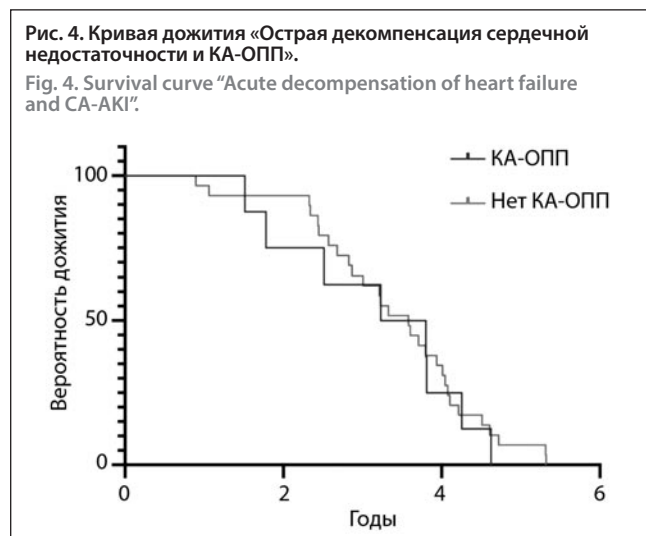
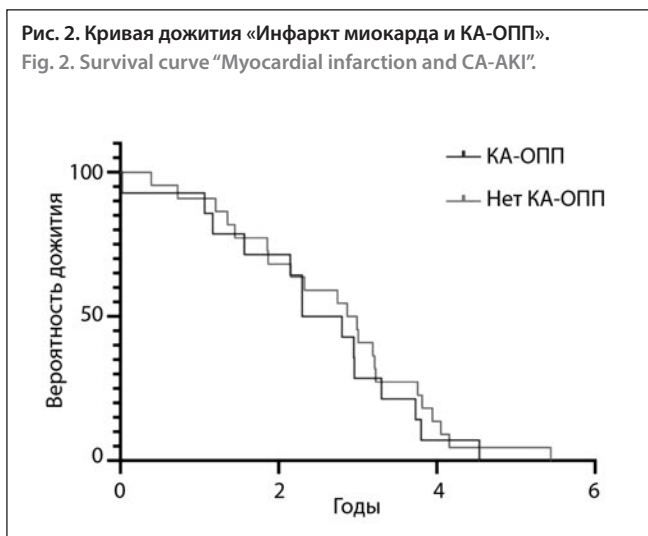
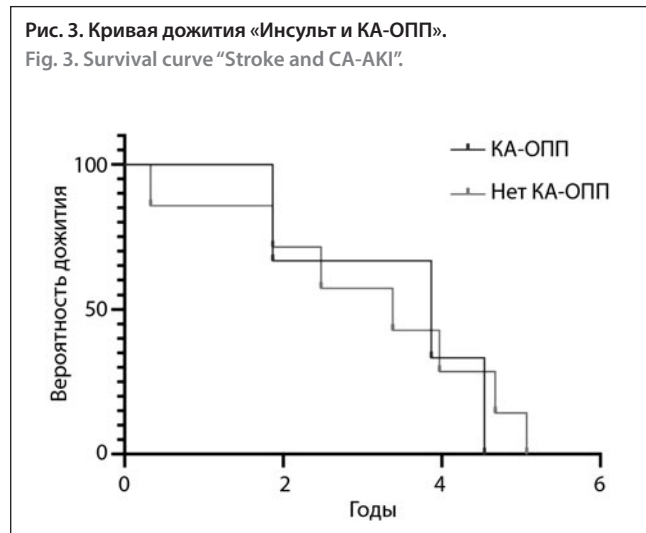
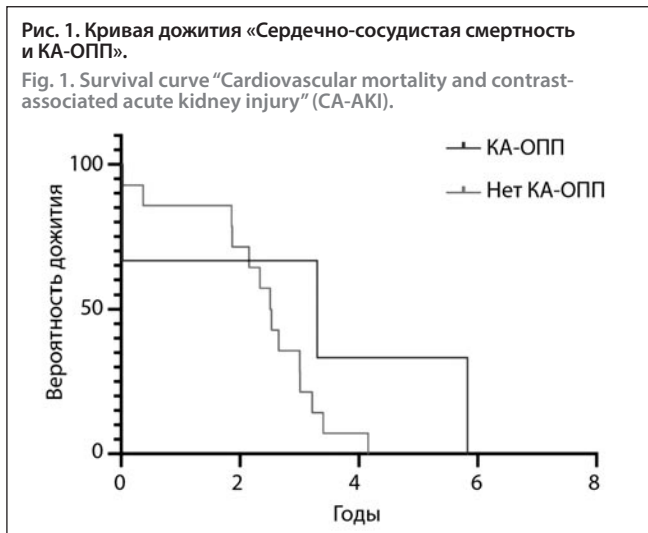
**Table 2. The frequency of use of potentially nephrotoxic drugs in the studied group of patients**

Препарат	Число больных	
	абс.	%
Метформин	43	10
$\beta$ -Адреноблокаторы	420	96,6
Нестероидные противовоспалительные препараты	29	6,7

**Таблица 3. Вторичные конечные точки**

**Table 3. Secondary endpoints**

Событие	Число больных		95% ДИ среднего
	абс.	%	
Общая смертность	17	3,9	0,0223–0,0616
СС-смертность	17	3,9	0,0222–0,0611
Операция коронарного шунтирования	20	4,6	0,0269–0,0711
Повторное ЧКВ	83	19	0,1587–0,2482
ИМ	41	9,4	0,0681–0,1328
Инсульт	11	2,5	0,0111–0,0427
ОДСН	42	9,7	0,0657–0,1402



Протеинурией считали выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце.

Таким образом, в 2012–2013 гг. нами включены 435 пациентов со стабильной ИБС и АГ, соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

В табл. 1 приведена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Всем пациентам с ИБС и АГ до проведения исследования с внутривенным введением КВ проводились общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись трансторакальная эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие обследования по показаниям.

В табл. 2 представлена характеристика потенциально лекарственных средств, для которых описана потенциальная нефротоксичность, принимаемых пациентами и потенциально способными увеличить риск развития КА-ОПП.

Обращает на себя внимание частота назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, что объясняется наличием ИБС и АГ у пациентов среднего возраста  $60,17 \pm 10,9$  и в подавляющем большинстве – мужского пола.

Первичной конечной точкой в исследовании считали развитие КА-ОПП. Учитывая, что в литературе четко видно отсутствие единообразия в используемых определениях КА-ОПП, мы проанализировали отдельно частоту КА-ОПП по относительному и по абсолютному приросту уровня сывороточного креатинина. В качестве вторичных конечных точек нами вы-

браны общая, сердечно-сосудистая смертность (СС-смертность), развитие ИМ, инсульта, острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), повторная реваскуляризация (операция коронарного шунтирования/ЧКВ).

Статистическую обработку материала и построение графиков проводили с использованием Prism 8 for macOS (version 8.4.2; Калифорния, США).

В описательную часть статистического анализа вошло определение средних значений и стандартного отклонения, 95% доверительных интервалов (ДИ) с расчетом отношения шансов (ОШ), абсолютными и относительными частотами (в процентах). Количественные переменные описаны числом пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением ОШ. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Нормальность распределения тестировали по критериям Андерсона–Дарлинга, Д’Агостино и Пирсона, Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

Кривые дожития больных с КА-ОПП и без него сравнивали с помощью теста Мантеля–Кокса (логарифмический ранговый тест) и Гехана–Бреслоу–Уилкоксона с определением значений  $p$ ,  $df$ , и  $\chi^2$ . Также для всех вторичных конечных точек определены медианы дожития с отношением и 95% ДИ отношения медиан. Также отношение с 95% ДИ определено и для ОШ по Мантелю–Генцелю и с помощью логарифмического рангового теста.

## Результаты

Количество случаев КА-ОПП, определенных по относительному приросту уровня сывороточного креатинина, составило 82 (18,9%). При использовании определения КА-ОПП с учетом прироста сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) от исходного частота поражения почек закономерно ниже, 13 (3%) случаев. Полученные данные демонстрируют, насколько важно учитывать не только абсолютный прирост значений сывороточного креатинина, но и относительный, а именно – на 25% и более от исходного.

Описывая пациентов, включенных в анализ, необходимо отметить, что это преимущественно лица мужского пола с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ 29,1±4,8 кг/м<sup>2</sup>). При этом сахарным диабетом страдали лишь 88 (20,2%) больных. Объем введенного контраста составил 236,6±90,2 мл. Учитывая имеющиеся у всех пациентов ИБС и АГ, практически все получали β-адреноблокаторы. Поскольку в период набора материала данные о потенциальной нефротоксичности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II еще отсутствовали [6], прием этих классов препаратов мы не учитывали. Однако с уверенностью можно сказать, что практически все больные в выборке получали либо ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, либо блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В табл. 3 указаны вторичные конечные точки с точным числом пациентов и 95% ДИ среднего.

Практически каждый 5-й пациент нуждался в повторном проведении ЧКВ, а каждый 10-й либо перенес ИМ, либо ОДСН. При том, что исходное число пациентов с СН – лишь 17 (3,9%) человек. Нельзя исключить постепенного прогрессирования поражения сердца как органа-мишени в виде развития гипертрофии левого желудочка с последующим развитием СН с сохраненной фракцией выброса. При этом количество инсультов составило лишь 2,5%, почти в 4 раза меньше, чем ИМ (9,4%).

С целью сравнить прогноз пациентов с КА-ОПП и без него нами построены кривые дожития по следующим вторичным конечным точкам: СС-смертности, ИМ, инсульту и ОДСН как наиболее значимым (рис. 1–4).

Анализируя СС-смертность у пациентов с КА-ОПП и без КА-ОПП, важно отметить, что различия между кривыми оказались статистически незначимыми ( $p=0,21$ ,  $\chi^2=1,571$ ), медиана выживаемости с КА-ОПП – 3,3 года, а без КА-ОПП – 2,5 года.

Несмотря на длительный период наблюдения, количество случаев ИМ относительно небольшое (41 случай). Как и при анализе СС-смертности, сравнение кривых дожития пациентов с КА-ОПП и без него не продемонстрировало статистически значимых различий ( $p=0,48$ ,  $\chi^2=0,49$ ), медиана выживаемости с КА-ОПП – 2,5 года, а без КА-ОПП – 2,9 года. Таким образом, можно лишь говорить о тенденции к более раннему развитию ИМ у больных с КА-ОПП.

Инсульт является грозным осложнением плохо контролируемой АГ [7]. В нашей выборке зафиксировали лишь 11 (2,5%) случаев инсульта. Отмечали тенденцию к большей выживаемости у пациентов без КА-ОПП, однако, как и в случае в других конечных точках, статистической значимости различия между кривыми не достигали ( $p=0,74$ ,  $\chi^2=0,11$ ), медиана выживаемости с КА-ОПП – 3,9 года, а без КА-ОПП – 3,4 года.

Медиана выживаемости без ОДСН у пациентов без КА-ОПП составила 3,58 года, а у пациентов с КА-ОПП – 3,51 года. Однако статистической значимости различия между кривыми дожития также не достигали ( $p=0,73$ ,  $\chi^2=0,12$ ).

Таким образом, по нашим данным, можно говорить лишь о тенденции к лучшей выживаемости без ИМ, инсульта и ОДСН у больных без КА-ОПП.

## Обсуждение

В настоящее время ряд исследователей высказывают сомнения в непосредственной роли КВ как триггера острого по-

вреждения почек у пациентов после проведения ангиографии, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии [8, 9].

В наше исследование включены лишь стабильные больные, страдающие хронической ИБС и АГ, что позволило нивелировать вклад нестабильной гемодинамики, а также других патологических механизмов, потенциально ведущих к развитию острого повреждения почек у этой группы больных.

Женщины составили лишь 28,5% включенных пациентов, что также требует комментария. Женский пол является важным фактором риска развития острого повреждения почек [10], хронической болезни почек и учитывается во многих шкалах оценки риска КА-ОПП [11, 12] и формулах расчета скорости клубочковой фильтрации. Вероятно, необходимо проводить больше проспективных исследований КА-ОПП с сопоставимыми по численности группами больных мужского и женского пола.

Возраст является известным фактором риска развития как КА-ОПП, так и хронической болезни почек. С возрастом у пациентов чаще встречаются разные сочетания хронических заболеваний, которые могут усугублять течение друг друга. Такие распространенные сочетания заболеваний, как ИБС, АГ, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и гиперурикемия, вносят свой вклад в развитие патологии почек и увеличение риска развития КА-ОПП после введения йод-содержащего КВ внутриаартериально. Однако проанализировать влияние каждого отдельного состояния как фактора риска зачастую представляется затруднительным. Методы статистического анализа позволяют сделать это, однако важно учитывать риск погрешностей, связанных с проведением подобного анализа и интерпретацией полученных результатов.

Подавляющее большинство пациентов, включенных в анализ, имели избыточную массу тела, что, как известно, усугубляет течение АГ, поражение органов-мишеней и может самостоятельно влиять на прогноз. Интерес представляют работы по изучению влияния ожирения, избыточной массы тела и других компонентов столь распространенного в настоящее время метаболического синдрома на вероятность как развития КА-ОПП, так и на отдаленный прогноз у больных с этим осложнением ангиографии и без него.

Выявленная нами частота развития КА-ОПП, составившая 18,9%, соответствует данным мировой литературы [13–15]. Это значение выше, чем в исследованиях, где часть пациентов не страдали АГ, а АГ рассматривалась как фактор риска. В этом заключается важная особенность нашей работы по изучению прогноза именно у группы больных, страдающих сочетанием хронической ИБС и АГ, все чаще и чаще встречающимся в практике врача-кардиолога.

К ограничениям нашего исследования можно отнести относительно небольшой объем выборки для таких вторичных конечных точек, как смертность, ИМ, инсульт. При этом важно отметить, что первичная конечная точка нашего исследования, КА-ОПП, является стандартной для исследований, посвященных изучению острого повреждения почек и в других клинических ситуациях [16].

Важно также отметить, что все пациенты относились к кавказской расе, поэтому этот фактор риска оценить в работе невозможно.

## Заключение

Частота КА-ОПП у пациентов со стабильной ИБС и АГ несколько выше, чем без указанного сочетания заболеваний. Имеется тенденция к лучшей выживаемости без ИМ, инсульта и ОДСН у пациентов без КА-ОПП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

---

## Литература/References

1. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2146–55. DOI: 10.1056/NEJMra1805256
2. Conen D, Buerkle G, Perruchoud AP et al. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2006; 110 (2): 237–41.
3. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (13): 1465–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.099
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (1): 3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
5. Williams B, Mancia G, De Backer G et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2018; 25 (6): 1105–87.
6. Ma M, Wan X, Gao M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is associated with higher risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes. *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (7): 5858–77.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104 (17): 2039–44.
8. Lakhali K, Ehrmann S. Iodinated Contrast Medium Renal Toxicity: The Phantom Menace of Much Ado About Nothing? *Crit Care Med* 2017; 45 (7): e745–6.
9. Lakhali K, Robert-Edan V, Ehrmann S. In the Name of Contrast-Induced Acute Kidney Injury... *Chest* 2020; 157 (4): 751–2. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.009
10. Sidhu RB, Brown JR, Robb JF et al. Interaction of Gender and Age on Post Cardiac Catheterization Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Cardiol* 2008; 102 (11): 1482–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.037
11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (7): 1393–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
12. Maioli M, Toso A, Gallopin M et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med* 2010; 11 (6): 444–9.
13. Ribitsch W, Horina JH, Quehenberger F et al. Contrast Induced Acute Kidney Injury and its Impact on Mid-Term Kidney Function, Cardiovascular Events and Mortality. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1–7. DOI: 10.1038/s41598-019-53040-5
14. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Nephrol. Third Ed.* 2017; 282–8.
15. Mironova O, Perekosova O, Isaev G et al. SP250contrast-induced acute kidney injury: are we preventing better? *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 (Suppl. 1).
16. Kellum JA, Zarbock A, Nadim MK. What endpoints should be used for clinical studies in acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2017; 43 (6): 901–3. DOI: 10.1007/s00134-017-4732-1

---

## Информация об авторах / Information about the authors

**Миронова Ольга Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Olga Iu. Mironova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Viktor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200529>

[Оригинальная статья]

# Приверженность ПАП-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями

О.О. Михайлова<sup>1</sup>, Е.М. Елфимова<sup>1</sup>, А.Ю. Литвин<sup>2,1,2</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉alelitvin@yandex.ru

**Аннотация**

**Цель.** Изучить длительную приверженность терапии положительным давлением в дыхательных путях (Positive Airway Pressure – ПАП-терапии) и ее влияние на характер течения различных сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна.

**Материалы и методы.** В исследование включены 119 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период с 2012 по 2020 г., с синдромом обструктивного апноэ сна различной степени тяжести и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), получающих ПАП-терапию (из них 93 человека, 78,2%, – мужчины). Медиана продолжительности наблюдения составила 3,0 года [1,5; 5,0]. За критерии приверженности приняты следующие: использование ПАП-аппарата на протяжении не менее 71% ночей в год и не менее 4 ч за ночь.

**Результаты.** В общей выборке больных с ССЗ 63,4% пациента привержены ПАП-терапии. Приверженные больные оказались старше по возрасту (64,0 года [58,5; 68,0] против 59,0 года [53,0; 65,0] соответственно,  $p=0,03$ ) и имели более высокий индекс апноэ-гипопноэ – 47,7 соб/ч [37,5; 64,4] против 38,2 соб/ч [30,4; 52,7] соответственно,  $p=0,04$ .

Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) III стадии значимо меньше используют ПАП-аппарат каждую ночь в сравнении с больными АГ I–II стадии (3,4 ч за ночь [1,1; 3,6] против 6,3 ч за ночь [5,3; 7,4] соответственно,  $p=0,00$ ). Приверженность больных при наличии или отсутствии ишемической болезни сердца и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий не различалась. Значимого различия по частоте развития III стадии АГ, ишемической болезни сердца, перехода пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную между группами приверженных и неприверженных ПАП-терапии не выявлено.

**Заключение.** ПАП-терапии полностью привержены 63,4% больных с ССЗ. Приверженные лечению пациенты старше по возрасту и имеют более высокий индекс апноэ-гипопноэ. При наличии III стадии АГ приверженность ПАП-терапии ниже, чем при АГ меньших стадий. Характер течения различных ССЗ у приверженных и неприверженных пациентов не различался.

**Ключевые слова:** приверженность ПАП-терапии, синдром обструктивного апноэ сна.

**Для цитирования:** Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Приверженность ПАП-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 37–43. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200529

## PAP-therapy adherence in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases

[Original Article]

Oksana O. Mikhailova<sup>1</sup>, Eugenia M. Elfimova<sup>1</sup>, Aleksander Yu. Litvin<sup>2,1,2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup><sup>1</sup>Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉alelitvin@yandex.ru

**For citation:** Mikhailova O.O., Elfimova E.M., Litvin A.Yu., Chazova I.E. PAP-therapy adherence in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 37–43. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200529

**Abstract**

**Aim.** To study long-term adherence to positive airway pressure therapy and its effect on the cardiovascular diseases in patients with obstructive sleep apnea.

**Materials and methods.** The study included 119 patients with obstructive sleep apnea (OSA) and cardiovascular diseases (CVD) who were followed up at the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from 2012 to 2020, and have been receiving positive airway pressure (PAP) therapy (93 men, 78.2%). The median follow-up was 3.0 years [1.5; 5.0]. The adherence criteria were the following: the usage of the PAP device for at least 71% of nights a year, and at least 4 hours per night.

**Results.** 63.4% of patients met the criteria for adherence to PAP therapy (use more than 4 hours/night, more than 71% of nights). The adherent patients were older (64.0 years [58.5; 68.0] versus 59.0 years [53.0; 65.0] resp.,  $p=0,03$ ) and had a higher apnea-hypopnea index – AHI (47.7 events/h [37.5; 64.4] versus 38.2 events/h [30.4; 52.7] resp.,  $p=0,04$ ).

Patients with stage III of hypertension were using a PAP device every night significantly less (3.4 h/night [1.1; 3.6] versus 6.3 h/night [5.3; 7.4] respectively,  $p=0,00$ ) – in comparison with patients with hypertension stages I–II. The adherence of patients with or without coronary artery disease (CAD) and paroxysmal atrial fibrillation (AF) did not differ. There was no significant difference in the incidence of stage III hypertension, CAD, and permanent AF between the groups of adherent and non-adherent to PAP therapy patients.

**Conclusion.** 63.4% of patients with CVD were adherent to PAP therapy. Adherent patients were older and had a higher AHI. Patients with stage III hypertension were worse adherent to PAP therapy in comparison with patients with hypertension of lesser stages. The CVDs course in adherent and non-adherent patients did not differ.

**Key words:** positive airway pressure therapy adherence, obstructive sleep apnea.

**Введение**

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – нарушение дыхания во время сна, распространенность которого варьирует в диапазоне от 3–7% в общей популяции [1] и может достигать 26% взрослого населения отдельных стран [2]. Результаты Висконсинского исследования [2] показали, что 14% мужчин и 5% женщин в возрасте 30–70 лет страдают СОАС умеренной или тяжелой степени.

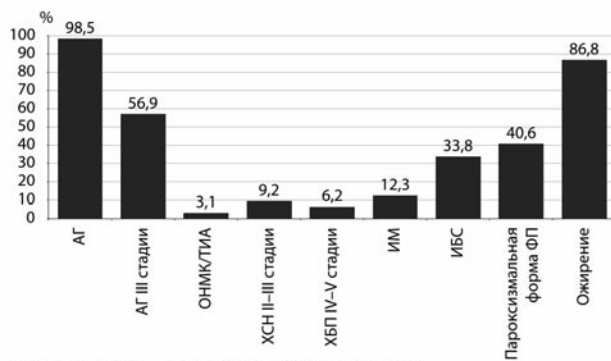
Пациенты с СОАС имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3–5], в том числе нарушений ритма и проводимости сердца [6, 7], нарушений мозго-

вого кровообращения [8, 9], а также метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [10–12], депрессии [13], низкого качества жизни [14] и преждевременной смерти [15, 16].

Терапия положительным давлением в дыхательных путях (Positive Airway Pressure – ПАП-терапия) – наиболее часто назначаемое лечение, препятствующее спаданию верхних дыхательных путей во время сна и остающееся в настоящее время «золотым стандартом» лечения СОАС [17]. Известно, что эффективное лечение СОАС посредством ПАП-терапии снижает активность симпатической нервной системы и повышает парасимпатическое влияние на сердечно-сосудистую систему –

**Рис. 1. Процентное соотношение наличия ССЗ и ожирения в общей выборке в начале наблюдения.**

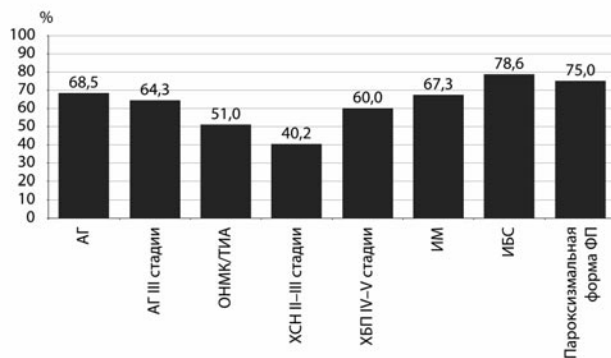
Fig. 1. Percentage ratio of CVD and obesity in the total sample at the beginning of the observation.



**Примечание.** ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек.

**Рис. 2. Процентное соотношение приверженных ПАП-терапии пациентов с различными ССЗ и ожирением в общей выборке в начале наблюдения.**

Fig. 2. Percentage ratio of patients who are adherent to PAP therapy with various CVD and obesity in the total sample at the beginning of observation.



как во время сна, так и во время бодрствования [18]. В связи с этим, а также учитывая ряд иных, не менее важных патогенетических механизмов [19], ПАП-терапия ассоциирована со снижением рисков развития и прогрессирования ССЗ [20], цереброваскулярных осложнений [21], сахарного диабета 2-го типа [22], а также способна повышать эффективность лечения нарушений ритма и проводимости сердца [23–25]. Кроме того, в связи с устранением повышенной дневной сонливости на фоне ПАП-терапии [26] у больных с СОАС улучшается качество жизни [27], снижаются риски автокатастроф [28] и смертности от всех причин в целом [29].

Тем не менее существует ряд работ, по результатам которых ПАП-терапия не оказывает положительного влияния на течение ССЗ, а влияет лишь на качество жизни и уровень дневной сонливости [30]. В связи с этим в последнее время в исследованиях все чаще затрагиваются вопросы не только эффективности ПАП-терапии, но и важности приверженности данному виду лечения.

Существуют доказательства, что у приверженных ПАП-терапии пациентов улучшаются сердечно-сосудистые исходы в сравнении с неприверженными или находящимися только на консервативной терапии больными. Так, во вторичном анализе исследования 2010 г. [31], в котором 359 пациентов с СОАС и артериальной гипертензией (АГ) рандомизированы на больных, получающих ПАП-терапию и консервативное лечение, выявлено, что снижение артериального давления возрастает при увеличении продолжительности сна с ПАП-аппаратом (сравнены группы с использованием ПАП-аппарата  $\leq$ 3,60,

3,61–5,65 и  $>$ 5,65 ч за ночь). Аналогичные результаты получены и в ряде других работ, оценивавших влияние уровня приверженности ПАП-терапии на течение АГ [32, 33]. В отношении взаимосвязи ПАП-терапии с развитием крупных конечных сердечно-сосудистых точек данные 3 рандомизированных исследований показали, что пациенты с СОАС, использующие ПАП-аппарат как минимум 4 ч за ночь, имеют меньшую частоту ССЗ и смертности по сравнению с низко- или неприверженными данной терапии пациентами [34–36].

Согласно результатам различных исследований, многие пациенты испытывают трудности в использовании ПАП-аппарата и привержены терапии в 20–80% случаев [37, 38]. В исследовании В. Rotenberg и соавт. [39] оценено изменение приверженности пациентов ПАП-терапии на протяжении 20 лет (1994–2015 гг.). В результате выявлено, что ПАП-терапии стабильно привержены 65,9% пациентов и процент приверженных/неприверженных больных за 20 лет существенно не изменился, несмотря на проведение поведенческой терапии в последние годы.

В настоящее время вопрос об уровне приверженности и эффективности ПАП-терапии у пациентов с различными ССЗ на территории Российской Федерации не изучен. В связи с этим остается неясным влияние приверженности ПАП-терапии на течение ССЗ у больных СОАС.

**Цель исследования** – изучить длительную приверженность ПАП-терапии и ее влияние на характер течения различных ССЗ у больных СОАС.

## Материалы и методы

Скрининг, обследование, включение и наблюдение больных проводились на базе лаборатории апноэ сна отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период с 2012 по 2020 г. В исследование включены 119 пациентов с СОАС различной степени тяжести и ССЗ, находящихся на ПАП-терапии (93 человека, 78,2%, – мужчины). Сведения о процентном соотношении наличия ССЗ и ожирения приведены на рис. 1.

На этапе скрининга помимо общеклинического обследования ССЗ всем больным проведено анкетирование на предмет повышенной дневной сонливости (шкала Эпфорты), а также кардиореспираторное или респираторное мониторирование для оценки степени тяжести СОАС (КТ-07-3/12Р – «ИНКАРТ», Россия; «Somnocheck micro» – Weinmann, Германия).

При анализе общей характеристики больных выявлено, что подавляющее большинство участников старше 55 лет имели ожирение различных степеней, тяжелую степень СОАС, а также повышенную дневную сонливость (табл. 1).

При включении в исследование всем больным подобрана ПАП-терапия в автоматическом режиме, позволившем достичь максимально возможной эффективности лечения, а именно резидуального индекса апноэ/гипопноэ (рИАГ) менее 5 соб/ч (период подбора – 1–2 ночи).

Медиана продолжительности наблюдения составила 3,0 года [1,5; 5,0]. При повторном обращении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» больным проводилось стандартное общеклиническое обследование ССЗ, так же как и оценка длительной эффективности и приверженности ПАП-терапии. За критерии приверженности приняты следующие: использование ПАП-аппарата на протяжении не менее 71% ночей в год и не менее 4 ч за ночь.

## Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Данные непрерывных величин представлены в виде медианы, низшего и высшего квартилей.

Проверка данных на нормальность распределения проводилась по критерию Колмогорова–Смирнова. Проверка гипотез о различии групп выполнялась с использованием непарного t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна–Уитни в зависимости от типа распределения параметров.

При анализе таблиц сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера. Для оценки динамики категориальных данных внутри групп применен тест Макнамара. Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ . Для всех критериев  $p$ -значения приведены с точностью до 2-й значащей цифры после запятой.

Необходимо отметить также такое ограничение данного исследования, как наличие ряда наблюдений с отсутствием данных клинического обследования состояния сердечно-сосудистой системы, проведенного в конце наблюдения. В связи с этим объем выборки, использованный для анализа приверженности и эффективности ПАП-терапии, и объем выборки, использованный для оценки прогрессирования ССЗ в динамике, различаются.

## Результаты

Данные, характеризующие приверженность и эффективность терапии в общей выборке, приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, средние значения характеристик приверженности и эффективности соответствовали требуемым критериям, описанным выше. В то же время всего 63,4% больных в общей выборке соответствовали обоим критериям приверженности ПАП-терапии. Процентное соотношение приверженных и неприверженных ПАП-терапии среди больных с различными ССЗ приведено на рис. 2.

Максимальный процент приверженных выявлен среди лиц с ишемической болезнью сердца – ИБС (без инфаркта миокарда – ИМ и хронической сердечной недостаточности – ХСН II–III стадии в анамнезе) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП). Необходимо отметить, что процент приверженных больных с ожирением оказался сопоставим с таковым у пациентов с нормальной и избыточной массой тела.

Для изучения приверженности ПАП-терапии и выявления факторов, определяющих ее, общая выборка разделена на группы приверженных ( $n=75$ , 63,4%) и неприверженных ПАП-терапии больных ( $n=44$ , 36,6%); табл. 3. Различия по среднему времени использования ПАП-аппарата за ночь, а также процент ночей использования аппарата оказались статистически значимыми между группами. При сравнении возраста, антропометрических данных, исходных показателей нарушения дыхания во время сна и уровня дневной сонливости выявлено, что единственными показателями, различающимися между группами приверженных и неприверженных больных, являются возраст (64,0 года [58,5; 68,0] против 59,0 года [53,0; 65,0] соответственно,  $p=0,03$ ) и ИАГ (47,7 соб/ч [37,5; 64,4] против 38,2 соб/ч [30,4; 52,7] соответственно,  $p=0,04$ ).

В дополнение стоит отметить, что пациенты с нормальной и избыточной массой тела, хотя и значимо отличались от больных с ожирением по тяжести СОАС (ИАГ 29,2 соб/ч [20,0; 51,0] против 46,3 соб/ч [36,0; 63,0] соответственно,  $p=0,02$ ), но оказались не менее привержены ПАП-терапии (время ПАП-терапии: 6,3 ч за ночь [5,2; 7,6] против 6,4 ч за ночь [5,3; 7,4] соответственно,  $p=0,94$ ; процент ночей использования: 93,0% [82,0; 97,0] против 90,0% [61,0; 98,0] соответственно,  $p=0,68$ ).

С целью оценки взаимосвязи уровня остаточной дневной сонливости (сонливости на фоне ПАП-терапии) и приверженности ПАП-терапии мы сравнили характеристики приверженности, эффективности данного вида лечения, а также исходные показатели тяжести СОАС между группами больных с остаточной повышенной дневной сонливостью (балл по шкале Эпфорт ESS $>8$ ) и без таковой (балл по ESS $<8$ ). По результатам значимых различий характеристик приверженности не выявлено, также как и различий по исходной степени тяжести СОАС (табл. 4). Однако в отношении критериев эффективности определено, что у пациентов с остаточной дневной сонливостью значимо выше рИАГ центрального генеза в сравнении с группой больных без остаточной повышенной дневной сонливости (2,5 соб/ч [0,7; 5,2] против 1,5 соб/ч [0,3; 2,3] соответственно,  $p=0,04$ ). Выявленная более низкая эффек-

**Таблица 1. Общая характеристика участников в начале наблюдения (n=119)**

**Table 1. General characteristics of participants at the beginning of observation (n=119)**

Возраст, лет	63,0 [55,8; 68,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,0 [30,0; 37,0]
ИАГ, соб/ч	44,0 [34,2; 58,9]
ИД, соб/ч	42,2 [26,5; 58,4]
Min SpO <sub>2</sub> , %	71,0 [62,3; 88,0]
ESS (исходно), баллы	8,5 [6,3; 11,5]

**Примечание.** ИД – индекс десатурации, Min SpO<sub>2</sub> – минимальная сатурация крови кислородом.

**Note.** Min SpO<sub>2</sub> – minimal blood oxygen saturation.

**Таблица 2. Приверженность, эффективность и параметры ПАП-терапии в общей выборке (n=119)**

**Table 2. Adherence, efficacy and parameters of PAP therapy in the total sample (n=119)**

Длительность использования ПАП-аппарата, годы	3,0 [1,5; 5,0]
Ночи использования, %	90,0 [61,5; 98,0]
Время ПАП-терапии за ночь, ч	6,3 [4,9; 7,4]
рИАГ, соб/ч	3,2 [1,6; 6,7]
Обструктивный рИАГ, соб/ч	0,8 [0,4; 31,0]
Центральный рИАГ, соб/ч	1,9 [0,5; 17,1]
Давление 95%, кПа	11,0 [10,0; 12,5]

**Примечание.** Давление 95% – давление на протяжении 95% времени терапии.

**Note.** Pressure 95% – pressure within 95% of the treatment time.

тивность ПАП-терапии может объяснять сохранение дневной сонливости в указанной группе.

С целью изучения влияния различных ССЗ на приверженность и эффективность ПАП-терапии мы классифицировали общую выборку больных по критерию наличия или отсутствия того или иного ССЗ на момент включения (табл. 5).

Принимая во внимание наличие АГ у 98,5% участников, в рамках данного исследования оценить ее влияние на приверженность ПАП-терапии оказалось невозможным. Однако мы сравнили приверженность и эффективность ПАП-терапии между группами пациентов с АГ I–II и III стадии. Выявлено, что в группе больных АГ III стадии пациенты значимо меньше используют ПАП-аппарат каждую ночь, а среднее время использования аппарата составляет менее 5 ч (3,4 ч за ночь [1,1; 3,6] против 6,3 ч за ночь [5,3; 7,4] в группе с АГ I–II стадии,  $p=0,00$ ), что позволяет расценивать данных больных как низко приверженных.

При анализе показателей эффективности ПАП-терапии у больных АГ выявлено, что в обеих группах достигнуты рекомендуемые средние значения рИАГ (менее 5 соб/ч). Тем не менее в группе с АГ III стадии рИАГ центральной этиологии оказалась значимо выше, чем у больных с меньшими стадиями АГ (2,6 соб/ч [1,1; 6,3] против 1,5 соб/ч [0,6; 2,4],  $p=0,01$ ). Последнее может быть обусловлено вкладом в развитие центральных апноэ во сне таких патологий в анамнезе, как ХСН выше I стадии, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

При оценке приверженности и эффективности ПАП-терапии в группах с ИБС (не осложненной ИМ и ХСН II–III стадии) и без нее значимых различий не выявлено. Однако отмечена тенденция к более низкой эффективности ПАП-терапии в группе с ИБС, преимущественно за счет сохранения большего рИАГ центрального генеза (2,6 соб/ч [1,7; 5,9] против 1,5 соб/ч [0,5; 2,5],  $p=0,09$ ). Выявленное различие статистически незначимо, однако аналогично выявленному между группами с АГ III и I–II стадии.

**Таблица 3. Сравнение антропометрических данных и исходных показателей нарушения дыхания во время сна у пациентов, приверженных и неприверженных ПАП-терапии**

**Table 3. Comparison of anthropometric data and baseline indicators of breathing disorders during sleep in patients who are adherent or non-adherent to PAP therapy**

Антропометрические данные и исходные показатели нарушения дыхания во время сна	Приверженные (n=75, 63,4%)	Неприверженные (n=44, 36,6%)	p
Время ПАП-терапии за ночь, ч	5,6 [4,5; 7,3]	2,1 [1,3; 2,8]	0,00
Ночи использования, %	96,0 [89,5; 99,0]	56,7 [30,0; 63,0]	0,00
Возраст, лет	64,0 [58,5; 68,0]	59,0 [53,0; 65,0]	0,03
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,0 [31,0; 38,0]	35,0 [31,0; 39,5]	0,82
ИАГ, соб/ч	47,7 [37,5; 64,4]	38,2 [30,4; 52,7]	0,04
Min SpO <sub>2</sub> , %	71,0 [62,0; 76,0]	71,0 [66,0; 77,0]	0,97
Баллы по шкале ESS исходно	8,5 [7,0; 12,0]	10,0 [6,0; 12,0]	0,95

**Таблица 4. Различия параметров приверженности и эффективности ПАП-терапии в зависимости от наличия или отсутствия остаточной дневной сонливости**

**Table 4. Difference in adherence and efficacy parameters of PAP therapy depending on the presence or absence of residual daytime sleepiness**

Параметры приверженности и эффективности ПАП-терапии	Группа с остаточной дневной сонливостью (ESS≥8, n=44)	Группа без остаточной дневной сонливости (ESS<8, n=75)	p
ИАГ, соб/ч	51,0 [34,0; 67,8]	40,8 [35,0; 56,6]	0,39
Min SpO <sub>2</sub> , %	74,0 [62,0; 78,0]	71,0 [66,0; 76,5]	0,65
Время ПАП-терапии за ночь, ч	6,3 [5,3; 7,3]	6,3 [4,9; 7,5]	0,68
Ночи использования, %	91,0 [76,9; 97,0]	85,0 [63,0; 99,0]	0,99
рИАГ, соб/ч	4,7 [1,2; 8,0]	2,4 [1,4; 4,6]	0,15
Обструктивный рИАГ, соб/ч	0,9 [0,3; 1,8]	0,7 [0,3; 1,5]	0,50
Центральный рИАГ, соб/ч	2,5 [0,7; 5,2]	1,5 [0,3; 2,3]	0,04
Храп, %	0,0 [0,0; 0,2]	0,1 [0,0; 0,3]	0,37
Время с высокой утечкой, %	0,4 [0,0; 7,5]	1,0 [0,0; 7,4]	0,33

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП приверженность и эффективность ПАП-терапии не отличались при сравнении с больными без данного нарушения ритма сердца. В то же время, несмотря на тяжелую степень СОАС в обеих группах, ИАГ в группе с пароксизмальной формой ФП оказался значимо ниже (39,1 соб/ч [27,4; 55,5] против 51,0 соб/ч [36,6; 63,0] соответственно,  $p=0,03$ ), а минимальная сатурация кислорода выше при сравнении с группой больных без ФП (73,5% [71,0; 81,0] против 71,2% [62,0; 75,0] соответственно,  $p=0,04$ ). Данное различие может быть объяснено фактом инициации ПАП-терапии не только в связи с необходимостью лечения СОАС, но и с целью повышения эффективности удержания синусового ритма при продолжающемся приеме антиаритмических препаратов.

Следующим этапом статистического анализа данных стала оценка прогрессирования сердечно-сосудистой коморбидности внутри групп приверженных и неприверженных пациентов (табл. 6). С целью решения поставленной задачи за характеристику прогрессирования коморбидности принят факт развития как минимум одного из таких событий, как: увеличение стадии АГ до III, развитие ИБС, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную. По результатам значимых различий между числом пациентов с данными патологиями до и на фоне ПАП-терапии внутри обеих групп не выявлено. При межгрупповом сравнении дельта прироста числа новых случаев ССЗ у больных различий также не выявлено. Не выявлено межгрупповых различий и по числу срывов синусового ритма в год у больных с пароксизмальной формой ФП, приверженных и неприверженных ПАП-терапии (0,4 [0,0; 1,3] пароксизма в год против 0,4 пароксизма в год [0,0; 1,9] соответственно,  $p=1,0$ ).

### Обсуждение

Принимая во внимание наличие широкого спектра негативного влияния СОАС как на качество жизни пациента [26, 27], так и на течение определенных соматических патоло-

гий [3–10], а также основываясь на результатах ряда исследований [36, 37], мы предположили, что приверженность ПАП-терапии будет возрастать с увеличением степени тяжести СОАС и коморбидности больного в целом. В свою очередь, коморбидность, как правило, нарастает с возрастом. В нашем исследовании, так же как и в ряде других [40–50], приверженные ПАП-терапии больные оказались старше по возрасту и имели более высокий ИАГ в сравнении с неприверженными. В многоцентровом исследовании J. Nogueira и соавт. аналогично результатам нашей работы выявлено, что пациенты ( $n=880$ ) с лучшей приверженностью старше ( $55,3\pm 13,0$  года против  $52,0\pm 13,0$  года;  $p=0,002$ ) и имели более тяжелый СОАС (ИАГ  $51,8\pm 27,0$  против  $45,6\pm 27,0$ ;  $p=0,001$ ) [40].

По результатам метаанализа E. Madbouly и соавт., наибольший ИАГ выявлен у приверженных ПАП-терапии больных ( $n=1438$ ) [41]. Средняя разница между ИАГ приверженных и неприверженных пациентов составила 5,9 соб/ч (95% доверительный интервал – ДИ 0,19–11,67,  $p<0,05$ ). В исследовании M. Billings и соавт. в многофакторной регрессионной модели, включившей такие показатели, как раса, социоэкономический статус и ИАГ, только верхний квартиль ИАГ ( $>62,0$  соб/ч) оказался независимым предиктором приверженности пациентов ( $n=135$ ) ПАП-терапии [42]. Схожие результаты приводятся и во множестве других работ [43–46].

Основываясь на приведенных данных, можно предположить, что пациенты с более тяжелым СОАС лучше привержены ПАП-терапии. Однако ряд исследований показывает, что тяжесть СОАС сама по себе не всегда взаимосвязана с приверженностью данному виду лечения. Так, в одной из работ, включившей пациентов с метаболическим синдромом и СОАС ( $n=51$ ), единственным независимым предиктором приверженности ПАП-терапии оказалось отсутствие значимой утечки воздуха [47]. В другом исследовании ( $n=75$ ) годовая приверженность взаимосвязана с более высоким индексом массы тела (ИМТ), исходным баллом сонливости по шкале Эпворта и снижением

**Таблица 5. Различие параметров приверженности и эффективности ПАП-терапии в зависимости от наличия или отсутствия различных ССЗ****Table 5. Difference in adherence and efficacy parameters of PAP therapy depending on the presence or absence of various CVD**

<b>АГ III СТАДИИ</b>			
	<b>наличие заболевания (АГ III стадии, n=37)</b>	<b>отсутствие заболевания (АГ I-II стадии, n=79)</b>	<b>p</b>
ИАГ, соб/ч	45,0 [28,5; 63,3]	49,0 [35,3; 60,1]	0,87
Min SpO <sub>2</sub> , %	73,0 [67,5; 76,0]	71,0 [63,0; 78,0]	0,60
Время ПАП-терапии за ночь, ч	3,4 [1,1; 3,6]	6,3 [5,3; 7,4]	0,00
Ночи использования, %	92,0 [73,0; 98,5]	96,0 [65,0; 99,0]	0,82
рИАГ, соб/ч	3,9 [2,0; 7,5]	2,2 [1,1; 4,7]	0,78
Обструктивный рИАГ, соб/ч	0,9 [0,2; 1,5]	0,4 [0,3; 1,4]	0,96
Центральный рИАГ, соб/ч	2,6 [1,1; 6,3]	1,5 [0,6; 2,4]	0,01
Храп, %	0,1 [0,0; 0,7]	0,1 [0,0; 0,1]	0,70
Время с высокой утечкой, %	1,5 [0,0; 11,3]	0,8 [0,0; 3,1]	0,55
<b>ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА</b>			
	<b>наличие заболевания (n=20)</b>	<b>отсутствие заболевания (n=43)</b>	<b>p</b>
ИАГ, соб/ч	45,6 [34,5; 62,8]	46,0 [32,0; 64,0]	0,91
Min SpO <sub>2</sub> , %	73,5 [64,5; 76,0]	71,0 [66,0; 78,0]	0,87
Время ПАП-терапии за ночь, ч	6,4 [4,4; 7,5]	6,2 [5,3; 7,3]	0,85
Ночи использования, %	94,5 [83,0; 100,0]	92,0 [61,0; 98,0]	0,19
рИАГ, соб/ч	4,5 [2,4; 7,3]	2,2 [1,1; 4,4]	0,09
Обструктивный рИАГ, соб/ч	1,1 [0,2; 1,6]	0,4 [0,3; 1,1]	0,35
Центральный рИАГ, соб/ч	2,6 [1,7; 5,9]	1,5 [0,5; 2,5]	0,09
Храп, %	0,1 [0,0; 0,8]	0,0 [0,0; 0,1]	0,23
Время с высокой утечкой, %	4,8 [0,6; 13,0]	0,7 [0,0; 3,1]	0,14
<b>ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ФОРМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ</b>			
	<b>наличие заболевания (n=25)</b>	<b>отсутствие заболевания (n=35)</b>	<b>p</b>
ИАГ, соб/ч	39,1 [27,4; 55,5]	51,0 [36,6; 63,0]	0,03
Min SpO <sub>2</sub> , %	73,5 [71,0; 81,0]	71,2 [62,0; 75,0]	0,04
Время ПАП-терапии за ночь, ч	6,7 [5,3; 7,5]	6,0 [4,5; 7,2]	0,82
Ночи использования, %	88,5 [64,0; 99,5]	95,5 [68,0; 98,0]	0,33
рИАГ, соб/ч	2,4 [1,2; 7,2]	2,7 [1,6; 5,4]	0,79
Обструктивный рИАГ, соб/ч	0,8 [0,3; 1,9]	0,6 [0,2; 1,4]	0,43
Центральный рИАГ, соб/ч	1,8 [0,7; 4,9]	1,9 [0,3; 3,0]	0,40
Храп, %	0,1 [0,0; 0,3]	0,1 [0,0; 0,2]	0,62
Время с высокой утечкой, %	1,0 [0,0; 12,1]	0,9 [0,0; 7,0]	0,64

**Таблица 6. Прогрессирование ССЗ внутри групп приверженных и неприверженных, а также межгрупповое сравнение прироста числа случаев ССЗ****Table 6. CVD progression within adherent and non-adherent groups, as well as intergroup comparison of the increase in the number of CVD cases**

		<b>Приверженные, % (n)</b>		<b>Неприверженные, % (n)</b>	
		<b>до начала ПАП-терапии</b>	<b>на фоне ПАП-терапии</b>	<b>до начала ПАП-терапии</b>	<b>на фоне ПАП-терапии</b>
АГ III стадии	Есть	47,4 (18)	71,1 (27)	58,8 (10)	58,8 (10)
	Нет	52,6 (20)	28,9 (11)	41,2 (7)	41,2 (7)
ИБС	Есть	28,9 (11)	31,6 (12)	17,6 (3)	17,6 (3)
	Нет	71,1 (27)	68,4 (26)	82,4 (14)	82,4 (14)
Постоянная форма ФП	Есть	0	26,7 (4)	0	37,5 (3)
	Нет	100,0 (15)	73,3 (11)	100,0 (8)	62,5 (5)

дневной сонливости на фоне ПАП-терапии, в то время как взаимосвязи тяжести СОАС с приверженностью ПАП-терапии не выявлено [48]. Таким образом, анализируя приведенные результаты исследований, сложно сделать объективное заключение о том, что тяжесть СОАС всегда является маркером низкой или высокой приверженности ПАП-терапии.

Относительно влияния дневной сонливости на приверженность, по результатам нашей работы, исходный балл по шкале Эпфорта не различался у приверженных и неприверженных ПАП-терапии пациентов (по шкале ESS 8,5 балла [7,0; 12,0]

против 10,0 балла [6,0; 12,0] соответственно,  $p=0,95$ ), а приверженность больных с остаточной дневной сонливостью на фоне ПАП-терапии была так же высока, как и в группе несонливых пациентов (время ПАП-терапии за ночь 6,3 ч [5,3; 7,3] против 6,3 ч [4,9; 7,5] соответственно,  $p=0,68$ ; процент ночей использования ПАП-аппарата: 91,0% [76,9; 97,0] против 85,0% [63,0; 99,0] соответственно,  $p=0,99$ ).

Роль возрастного фактора в определении приверженности подтверждают результаты рандомизированного исследования (n=138) А. Мау и соавт. [49]: с увеличением возраста, при-

менения терапевтического ПАП-режима (не плацебо), а также исходно высокой приверженности улучшается и долгосрочная приверженность лечению ПАП-аппаратом. Также, по результатам ретроспективного исследования (n=575), анализировавшего приверженность ПАП-терапии пациентов старше 70 лет, выявлено достаточно высокое процентное соотношение приверженных лиц: в 82,4% наблюдений больные находились на ПАП-терапии более 5 ч за ночь [50]. Аналогично в проспективном исследовании R. Budhiraja и соавт. возраст [отношение шансов – ОШ 1,02 (95% ДИ 1,01–1,04),  $p=0,01$ ] и снижение балла по шкале сонливости ESS [ОШ 1,08 (95% ДИ 1,02–1,01),  $p=0,005$ ] оказались независимыми предикторами использования ПАП-аппарата более 4 ч за ночь [51].

В отношении приверженности ПАП-терапии при наличии тех или иных ССЗ следует отметить, что в настоящее время отдельные сердечно-сосудистые патологии еще не рассмотрены как факторы, способные влиять на комплаенс. В то же время существует немало данных, подтверждающих ту или иную взаимосвязь ССЗ в целом с приверженностью ПАП-терапии.

Так, по результатам проспективного многоцентрового исследования R. Budhiraja и соавт. (n=1105), наличие ССЗ взаимосвязано с большей средней продолжительностью ПАП-терапии за ночь в сравнении с данными пациентов без ССЗ (5,1±2,0 ч против 4,6±2,0 ч,  $p=0,006$ ) [51]. Аналогично больший процент участников с ССЗ (78,5%) использовали ПАП-аппарат более 4 ч за ночь в сравнении с пациентами без ССЗ (67,6%),  $p=0,04$ . В линейном регрессионном анализе наличие ССЗ оказалось значимо взаимосвязано со средним временем использования ПАП-аппарата более 4 ч за ночь [0,41 (95% ДИ 0,02–0,82),  $p=0,04$ ]. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что приверженность ПАП-терапии может быть выше при наличии сердечно-сосудистой коморбидности.

Иные данные приведены в проспективном исследовании A. Nsaif и соавт. (n=408) [52]. Согласно ему, значимой разницы в длительной приверженности ПАП-терапии между группами пациентов с ССЗ и без таковых не выявлено, что свидетельствует о возможности достижения хорошей приверженности данному виду лечения независимо от наличия сердечно-сосудистой коморбидности у больных СОАС. Результаты нашей работы аналогичны представленным в отношении большинства сердечно-сосудистых патологий (стабильная ИБС без ХСН II–III стадии, ФП), где значимых различий по приверженности ПАП-терапии между группами с наличием и отсутствием данных ССЗ не выявлено. В то же время необходимо отметить, что, в отличие от двух приведенных исследований, в дизайне нашего исследования группы пациентов с СОАС, но без ССЗ не было.

В то же время мы сравнили приверженность пациентов с АГ III и I–II стадий, что фактически означает сравнение групп больных с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. По результатам выявлено, что пациенты с АГ III стадии хуже привержены ПАП-терапии по сравнению с менее коморбидными больными. Полученные результаты согласуются с работой F. Baratta и соавт. (n=295), в которой по данным мультивариантного анализа выявлено,

что анамнез сердечно-сосудистых осложнений [ОР 1,95 (95% ДИ 1,03–3,70),  $p=0,04$ ], более низкая степень тяжести СОАС [ОР 0,66 (95% ДИ 0,46–0,94),  $p<0,023$ ], а также курение [ОР 1,72 (95% ДИ 1,13–2,61),  $p=0,011$ ] являются единственными предикторами низкой приверженности ПАП-терапии в долгосрочной перспективе после поправки по полу, возрасту и метаболическому синдрому [53]. Аналогично в исследовании E. Wickwire и соавт. [54] (n=3229) приверженные пациенты в сравнении с неприверженными были старше (79,2±5,5 года против 72,5±5,8 года,  $p<0,001$ ) и имели меньшую коморбидность (частота лиц с высшей категории коморбидности – 30,4% против 35,2% соответственно,  $p=0,002$ ).

Учитывая многочисленные данные литературы о положительном влиянии удовлетворительной приверженности ПАП-терапии на прогноз при ССЗ [34, 55], мы провели оценку прогрессирования ССЗ внутри групп приверженных и неприверженных больных. Тем не менее аналогично результатам исследования SAVE (n=2717) мы не выявили большую частоту развития III стадии АГ в группе неприверженных больных по сравнению с приверженными [30]. Необходимо указать, что, в отличие от указанного исследования, в нашей работе отмечена более высокая приверженность ПАП-терапии в общей выборке (3,3±2,3 ч за ночь в SAVE, 6,3 ч за ночь [4,9; 7,4] в нашей работе), что могло повлиять на полученные результаты.

Кроме того, несмотря на существующие данные о положительном влиянии ПАП-терапии на течение пароксизмальной формы ФП, а именно удержание синусового ритма или увеличение продолжительности периодов между пароксизмами [23–25], по данным нашей работы, частота срывов синусового ритма и перехода в постоянную форму ФП оказалась одинаковой в группах приверженных и неприверженных больных.

## Заключение

В общей выборке пациентов с различными ССЗ 63,4% полностью привержены ПАП-терапии. Из них 36,6% больных используют ПАП-аппарат либо менее 71% ночей, либо менее 4 ч за ночь, либо не соответствуют обоим критериям. Приверженные лечению пациенты имеют более высокий ИАГ и старше по возрасту. Наибольший процент приверженных в общей выборке пациентов с ССЗ наблюдается у лиц со стабильной ИБС (без ИМ и ХСН II–III стадии в анамнезе) и пароксизмальной формой ФП в анамнезе. В то же время отмечается снижение приверженности ПАП-терапии при наличии III стадии АГ в сравнении с пациентами с меньшими стадиями АГ.

Характер течения различных ССЗ у приверженных и неприверженных пациентов не различался. Однако необходимо принять во внимание такие ограничения исследования, как малый объем выборки и недостаточная продолжительность наблюдения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5 (2): 136–43.
2. Peppard PE, Young T, Barnett JH et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177 (9): 1006–14. DOI: 10.1093/aje/kws342
3. Konecny T, Kuniyoshi FHS, Orban M et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (9): 742–3.
4. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (8): 910–6.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* 2000; 342 (19): 1378–84.
6. Байраимбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М. Возможности диагностики и частота выявления синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных с различными формами фибрилляции предсердий. *Кардиологический вестник*. 2016; 11 (2): 34–41.

7. [Bairambekov E.Sh., Pevzner A.V., Litvin A.Yu., Elfimova E.M. Possibilities of diagnostics and the detection rate of obstructive sleep apnea in patients with various forms of atrial fibrillation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2016; 11 (2): 34–41 (in Russian).]
8. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A et al. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998; 53 (Suppl. 3): S29–32.
9. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *New Eng J Med* 2005; 353 (19): 2034–41.
10. Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep Apnea in Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *Stroke* 2010; 41 (12): 2973–5.
11. Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (6): 521–30.
12. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 (12): 1590–5.

12. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* 2010; (8): e12065.
13. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006; 166 (16): 170–175.
14. Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998; 21 (7): 701–6.
15. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busseton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med* 2014; 10 (4): 355–62.
16. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009; 6 (8): e1000132.
17. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2019; 15 (2): 301–34.
18. Usui K, Bradley TD, Spaak J et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2008–11.
19. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Ефимова Е.М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 83–7. [Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elfimova E.M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 83–7 (in Russian).]
20. Nishihata Y, Takata Y, Usui Y et al. Continuous positive airway pressure treatment improves cardiovascular outcomes in elderly patients with cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Heart Vessels* 2015; 30 (1): 61.
21. Jehan S, Farag M, Zizi F et al. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep Med Disord* 2018; 2 (5): 120–5.
22. Abud R, Salgueiro M, Drake L et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019; 62: 14–21. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.12.017
23. Левзнер А.В., Байрамбеков Э.Ш., Литвин А.Ю. и др. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 7: 111–6. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-111-116 [Pevzner A.V., Bayrambekov E.S., Litvin A.Yu. et al. Results of continuous positive upper airway pressure treatment in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Rus J Cardiol*. 2017; 7: 111–6 (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-111-116]
24. Dediou GN, Dumitache-Rujinski S, Lungu R et al. Positive pressure therapy in patients with cardiac arrhythmias and obstructive sleep apnea. *Pneumologia* 2015; 64 (1): 18–22.
25. Fein AS, Shvilkin A, Shah D et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (4): 300–5.
26. Labarca G, Saavedra D, Dreysse J et al. Efficacy of CPAP for Improvements in Sleepiness, Cognition, Mood, and Quality of Life in Elderly Patients With OSA: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Chest* 2020; 158 (2): 75–64. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.049
27. Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res* 2016; 25 (6): 731–8. DOI: 10.1111/jsr.12430
28. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33 (10): 1373–80. DOI: 10.1093/sleep/33.10.1373
29. Fu Y, Xia Y, Yi H et al. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath* 2017; 21 (1): 181–89. DOI: 10.1007/s11325-016-1393-1
30. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599
31. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718–26.
32. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez 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; 310: 2407–15.
33. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscarillo A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757–64.
34. Marin JM, Agustí A, Villar I et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169–76.
35. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115–22.
36. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909–16.
37. Wickwire EM, Lettieri CJ, Cairns AA, Collop NA. Maximizing positive airway pressure adherence in adults: a common-sense approach. *Chest* 2013; 144 (2): 680–93.
38. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15 (6): 343–56.
39. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 45 (1): 43. DOI: 10.1186/s40463-016-0156-0
40. Nogueira JF, Poyares D, Simonelli G et al. Accessibility and adherence to positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a multicenter study in Latin America. *Sleep Breath* 2020; 24 (2): 455–64. DOI: 10.1007/s11325-019-01881-9
41. Madbouly EM, Nadeem R, Nida M et al. The role of severity of obstructive sleep apnea measured by apnea-hypopnea index in predicting compliance with pressure therapy, a meta-analysis. *Am J Ther* 2014; 21 (4): 260–4. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318249a09d
42. Billings ME, Auckland D, Benca R et al. Race and residential socioeconomic status as predictors of CPAP adherence. *Sleep* 2011; 34: 1653–8.
43. Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax* 2010; 65: 829–32.
44. Somers ML, Peterson E, Sharma S, Yaremchuk K. Continuous positive airway pressure adherence for obstructive sleep apnea. *ISRN Otolaryngol* 2011; 2011: 943586.
45. Queiroz DL, Yui MS, Braga AA et al. Adherence of obstructive sleep apnea syndrome patients to continuous positive airway pressure in a public service. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80: 126–30.
46. Riachy M, Najem S, Iskandar M et al. Factors predicting CPAP adherence in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2017; 21: 295–3.
47. Sopkova Z, Dorkova Z, Tkacova R. Predictors of compliance with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 398–404.
48. Hussain SF, Irfan M, Waheed Z et al. Compliance with continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for obstructive sleep apnea among privately paying patients – a cross sectional study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 188.
49. May AM, Gharibeh T, Wang L et al. CPAP Adherence Predictors in a Randomized Trial of Moderate-to-Severe OSA Enriched With Women and Minorities. *Chest* 2018; 154 (3): 567–78. DOI: 10.1016/j.chest.2018.04.010
50. Woehrl H, Graml A, Weinreich G. Age- and gender-dependent adherence with continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Med* 2011; 12 (10): 1034–6.
51. Budhiraja R, Kushida CA, Nichols DA et al. Impact of Randomization, Clinic Visits, and Medical and Psychiatric Comorbidities on Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2016; 12 (3): 333–41. DOI: 10.5664/jscm.5578
52. Nsair A, Hupin D, Chomette S et al. Factors Influencing Adherence to Auto-CPAP: An Observational Monocentric Study Comparing Patients With and Without Cardiovascular Diseases. *Front Neurol* 2019; 10: 801. DOI: 10.3389/fneur.2019.00801
53. Baratta F, Pastori D, Bucci T et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2018; 43: 66–70. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.09.032
54. Wickwire EM, Jobe SL, Oldstone LM et al. Lower socioeconomic status and co-morbid conditions are associated with reduced continuous positive airway pressure adherence among older adult medicare beneficiaries with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2020; 43 (12): zsa122. DOI: 10.1093/sleep/zsaa122
55. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1046–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7

## Информация об авторах / Information about the authors

**Михайлова Оксана Олеговна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3609-2504

**Ефимова Евгения Михайловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3140-5030

**Литвин Александр Юрьевич** – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, гл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. полиคลินิกической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alelitvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5918-9969

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

**Oksana O. Mikhailova** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3609-2504

**Eugenia M. Elfimova** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3140-5030

**Aleksander Yu. Litvin** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alelitvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5918-9969

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

[Обзор]

# Место фиксированных антигипертензивных препаратов в современной терапии артериальной гипертензии

Т.В. Пинчук, Н.В. Орлова

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

vrach315@yandex.ru

## Аннотация

В статье представлена информация о современных подходах к лечению артериальной гипертензии. Дана историческая справка терапии комбинированными антигипертензивными средствами. На примере многоцентровых клинических исследований представлены доказательства преимуществ препаратов двойной и тройной фиксированной комбинации. Рассмотрены комбинации блокатора  $\beta_1$ -адренергических рецепторов бисопролола и дигидропиридинового типа блокатора кальциевых каналов амлодипина. Подчеркнуты преимущества каждого из препаратов, а также их комбинации. Определены преимущества фиксированной комбинации низких и средних доз против высоких доз монотерапии, такие как эффективность в достижении целевых значений артериального давления, профилактики сердечно-сосудистых событий, повышении приверженности лечению, безопасности и развитии побочных эффектов. Представлена доказательная база эффективности тройной фиксированной комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с блокаторами кальциевых каналов и диуретиками в достижении целевых значений артериального давления в сравнении с двойной фиксированной комбинацией представителей этих классов препаратов за счет аддитивного действия. Выявлено, что профили безопасности и переносимости были эффективнее при тройной терапии по сравнению с двойной схемой, что также подтверждается проведенными исследованиями.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, фиксированные комбинации, тройные комбинации, лечение, приверженность.

**Для цитирования:** Пинчук Т.В., Орлова Н.В. Место фиксированных антигипертензивных препаратов в современной терапии артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 44–48. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200035

## The place of fixed antihypertensive drugs in modern therapy of arterial hypertension

[Review]

Tatiana V. Pinchuk, Natalia V. Orlova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

vrach315@yandex.ru

**For citation:** Pinchuk T.V., Orlova N.V. The place of fixed antihypertensive drugs in modern therapy of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 44–48. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200035

## Abstract

The article provides information on modern approaches to the treatment of arterial hypertension. The historical information about therapy with combined antihypertensive drugs is given. Based on data from multicenter clinical trials, the article provides evidence of the benefits of dual and triple fixed drug combinations. Combinations of  $\beta_1$ -adrenoreceptor antagonist bisoprolol and the dihydropyridine-type calcium channel blocker amlodipine are considered. The article highlights the advantages of each of the drugs, as well as their combination. It shows the benefits of a fixed combination of low and medium doses compared to high-dose monotherapy, such as efficacy in achieving target blood pressure, preventing cardiovascular events, increasing adherence to treatment, safety and development of side effects. It provides the evidence base for the effectiveness of a triple fixed combination of renin-angiotensin-aldosterone system blockers with calcium channel blockers and diuretics in achieving target blood pressure compared to a double fixed combination of members of these drug classes, which is due to additive effects. The safety and tolerability profiles were found to be more effective with triple therapy compared with dual therapy, which is also supported by studies.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive drugs, fixed combinations, triple combinations, treatment, adherence.

Гипертензия является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и из-за роста населения и числа людей с неконтролируемой гипертензией продолжает расти. Данные Национального исследования здоровья и питания (NHANES) с 2011 по 2014 г. показывают, что среди 29% взрослых с гипертензией в США только 53% держали заболевание под контролем, в других странах ситуация еще более тревожная. Большое перекрестное многоцентровое исследование с участием 153 996 пациентов из стран с высоким, средним и низким уровнем дохода показало, что из 40,6% лиц, получавших лечение от гипертензии, контроль артериального давления (АД) наблюдался только у 13,2% пациентов (32,5%) из тех, кто получает лечение. Кроме того, последние данные из Китая продемонстрировали, что из 500 223 взрослых в возрасте 35–74 лет 32,5% болели гипертензией, из которых 5% достигли контроля АД. Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) является причиной примерно 1/3 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Гипертензия является многофакторным заболеванием, и примерно 1/3 пациентов требуется 2 препарата для достижения контроля АД, определяемого как 140/90 мм рт. ст., а 1/3 – 3 или более антигипертензивных препарата. Несмотря на наличие нескольких гипертонических препаратов, гипертензия остается плохо контролируемой у большинства пациентов во

всем мире. Различные причины плохого контроля АД включают низкую эффективность монотерапии гипотензивных препаратов, недостаточное использование комбинированной терапии, иррациональные сочетания и несоблюдение приверженности антигипертензивной терапии пациентов [1].

Двойные и тройные комбинации гипотензивной терапии доступны с 1960-х годов, в основном это сочетание резерпина с диуретиком и (ди)гидралазином. В то время, как правило, использовался термин «комбинации с фиксированной дозой», поскольку возможность изменения дозировок одного или нескольких компонентов в комбинации была довольно ограниченной. Успех этих комбинаций основан на данных исследований Администрации ветеранов 1 и 2, свидетельствующих о том, что они были очень эффективными в снижении АД и заметно уменьшали число случаев ССЗ и смертности. После того, как несколько таких комбинированных препаратов получили доступ на рынок в 1960-х годах, в течение примерно 3 десятилетий из-за растущих ограничений со стороны правительственных учреждений не было утверждено ни одного тройного препарата, содержащего более современные антигипертензивные препараты. По существу требовалось, чтобы 2 или более препарата объединялись в одну лекарственную форму, и каждый компонент (в выбранной дозировке) должен был вносить вклад в заявленный эффект [2].

По мере того как потребность в комбинированных препаратах по различным показаниям становилась все более очевидной, а также в связи с ростом знаний о методологии клинических исследований, в течение следующих десятилетий требования к утверждению комбинированных препаратов постепенно менялись. В США факторный дизайн, сравнивающий самую высокую тройную дозировку с самой высокой дозой каждой из двойных комбинаций, требовался для одобрения тройного комбинированного препарата в качестве терапии 2-й линии, где тройная комбинация должна превосходить все 3 двойные терапии. В Европе утверждение тройной комбинированной терапии в качестве терапии 2-й линии требует проведения исследований, которые рандомизируют не отвечающих на двойную терапию для получения тройной терапии. Тем не менее для комбинации препаратов, где имеется широкий терапевтический опыт, исследование, показывающее биоэквивалентность компонентов в свободной комбинации с комбинацией фиксированных доз, является приемлемым для одобрения в качестве заместительной терапии. С этой обновленной политикой одобрения амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид (ГХТ) были первыми современными тройными антигипертензивными препаратами, появившимися в 2009 г., за которыми последовали олмесартан, амлодипин и ГХТ, алискирен, амлодипин и ГХТ в 2010 г. [2, 3].

Одним из примеров комбинированной гипотензивной терапии является комбинация блокатора кальциевых каналов (БКК) и  $\beta_1$ -адренергических рецепторов. Для снижения АД целесообразно использование селективных блокаторов  $\beta_1$ -адренергических рецепторов длительного действия, одним из представителей которых является бисопролол. Как и в случае с другими блокаторами  $\beta_1$ -адренергических рецепторов, он снижает адренергическую стимуляцию сердечной мышцы и кардиостимуляторов, что приводит к уменьшению объема сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также снижает выделение ренина. Клиническое использование бисопролола для лечения гипертензии абсолютно обосновано хорошей эффективностью и переносимостью, которые продемонстрированы в течение ряда лет у широкого круга пациентов. Недавнее открытое многоцентровое исследование IV фазы в Индии подтвердило эти выводы; значительное снижение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС наблюдалось у большинства (96,4%) пациентов после 12 нед монотерапии бисопрололом. Благодаря этому исследованию также доказана хорошая переносимость бисопролола [3].

Амлодипин представляет собой дигидропиридиновый тип БКК, который избирательно блокирует потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа, расположенные в сердечной мышце и сосудистой гладкой мышце. Блокируя потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа, амлодипин уменьшает приток кальция и предотвращает кальциозависимое сокращение миоцитов и вазоконстрикцию, что приводит к снижению АД. Амлодипин использовался в течение почти 30 лет для лечения гипертензии и общепризнан как эффективный и хорошо переносимый препарат. Обзор результатов клинических исследований продемонстрировал, что БКК (особенно амлодипин), применяемые в течение длительного времени, эффективны в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов в улучшении клинического исхода – достижении целевых АД и снижении сердечно-сосудистой смертности, а также снижении частоты цереброваскулярных событий, таких как инсульт. Несмотря на хорошую переносимость, высокие дозы амлодипина могут приводить к дозозависимому отеку, особенно у некоторых людей, что может ограничивать его использование в качестве монотерапии [4].

С учетом большой доказательной базы бисопролол и амлодипин включены в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения для использования при лечении гипертензии.

И бисопролол, и амлодипин благодаря различным механизмам действия вызывают сходные антигипертензивные эф-

фекты. Эти различные, но в то же время дополняющие друг друга механизмы действия приводят к эффективному снижению АД и, следовательно, позволяют использовать бисопролол и амлодипин в качестве комбинированной терапии. Применение этой комбинации наиболее эффективно и целесообразно в определенных клинических ситуациях, что подтверждается рядом исследований. Кроме того, хотя эти препараты, как известно, не потенцируют друг друга, их комплементарное действие позволяет вводить более низкие дозы, что приводит к снижению дозозависимых побочных эффектов, таких как отек нижних конечностей.

Отсутствуют данные, описывающие долгосрочные показатели клинических исходов у пациентов при применении БКК и блокатора  $\beta_1$ -адренергических рецепторов, включая данные для комбинации бисопролола и амлодипина. Тем не менее общепризнано, что антигипертензивные средства, снижающие АД, сами по себе являются важным фактором для улучшения отдаленных результатов. Несмотря на то что рандомизированные клинические исследования отсутствуют, результаты неинтервенционных исследований подтверждают, что комбинация бисопролола и амлодипина является эффективным средством лечения гипертензии. Во многих исследованиях как САД, так и ДАД были значительно снижены по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших терапию комбинацией бисопролол + амлодипин. Улучшение также отмечается при изолированном систолическом повышении АД, а также при вариабельности, при повышении скорости и величины подъема АД по утрам [4].

Средние дозы каждого компонента были более эффективными при введении в качестве комбинированного препарата, чем отдельно каждого препарата. Ежедневные дозировки комбинированной терапии, начиная с 5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина, эффективны у большинства пациентов. Изменения АД были значительными в течение исследуемого периода, эффект отмечался через 2 нед от начала лечения.

Помимо снижения САД и ДАД во многих исследованиях доказано улучшение других клинических показателей. ЧСС является важным фактором, определяющим сердечный выброс. ЧСС была значительно замедлена с помощью терапии комбинацией бисопролол + амлодипин.

На сегодняшний день нет исследований, в которых сравнивали бы комбинацию бисопролол + амлодипин с другими комбинациями БКК + блокатор  $\beta_1$ -адренергических рецепторов, поэтому на данном этапе невозможно сказать, насколько эффективна эта конкретная комбинация по сравнению с другими подобными комбинациями. Для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

Общая переносимость как бисопролола, так и амлодипина хорошо известна. Комбинированная терапия не вызывает каких-либо неожиданных побочных явлений. В самом большом исследовании с участием комбинированной терапии, проведенном на сегодняшний день, только 70 (0,7%) пациентов из общей численности 10 532 сообщили о каком-либо побочном эффекте, из которых 3 были серьезными; только одно из этих серьезных побочных эффектов было связано с лечением. Однако следует отметить, что, поскольку каждый из участников исследования получал оба препарата до начала исследования, ожидается, что показатели побочных событий будут низкими. Частота прекращения приема препарата во время испытаний комбинированной терапии была низкой (обычно менее 1% участников), что подтверждает общую хорошую переносимость бисопролола + амлодипина в комбинированной терапии [4].

У значительной части пациентов двойные комбинации не позволяют достичь контроля АД. Выявлено, что приблизительно от 1/4 до 1/3 пациентов для снижения АД требуется 3 и более антигипертензивных средства. Продemonстрировано, что комбинирование антигипертензивных средств из 2 разных классов приводит к снижению АД примерно в 5 раз эффективнее по сравнению с удвоением дозы одного препа-

**Исследования с тройной комбинированной терапией для лечения гипертонии**  
**Studies of triple combination therapy for the treatment of hypertension**

Исследование	Дизайн исследования	Число пациентов	Тройная комбинация	Двойная комбинация	Снижение АД при тройной и двойной терапии
Тройная гипотензивная терапия с использованием амлодипина, валсартана и Гипотиазид: рандомизированное клиническое исследование	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое 8-недельное исследование в параллельных группах у пациентов с АГ от средней до тяжелой степени	2271	Амлодипин/валсартан/Гипотиазид (10/320/25 мг)	Амлодипин/валсартан (10/320 мг), валсартан/Гипотиазид (320/25 мг), амлодипин/Гипотиазид (10/25 мг)	Изменение (среднее значение) от исходного уровня до 8-й недели для тройных и соответствующих двойных комбинаций САД: -39,7 против -32,0, -33,5 и -31,5 мм рт. ст. ДАД: -24,7 против -19,7, -21,5 и -19,5 мм рт. ст.
Тройная терапия олмесартан, амлодипин и Гипотиазид у взрослых пациентов с АГ	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое 12-недельное исследование в параллельных группах у пациентов с АГ средней и тяжелой степени	2492	Амлодипин/олмесартан/Гипотиазид (10/40/25 мг)	Олмесартан/амлодипин (40/10 мг), олмесартан/Гипотиазид (40/25 мг), амлодипин/Гипотиазид (10/25 мг)	Изменение от исходного уровня (среднее значение) до 12-й недели для тройных и соответствующих двойных комбинаций САД: -37,1 мм рт. ст. против -30,0, -29,7 и -27,5 мм рт. ст. ДАД: -21,8 против -18,0, -16,9 и -15,1 мм рт. ст.
Комбинация 3 препаратов из телмисартана, амлодипина и Гипотиазид в лечении эссенциальной гипертонии	Рандомизированное одиночное слепое 12-недельное исследование у пациентов с АГ средней и тяжелой степени	220	Амлодипин/телмисартан/Гипотиазид (5/40/12,5 мг)	Телмисартан/Гипотиазид (40/12,5 мг)	Снижение среднего САД/ДАД в положении сидя от исходного уровня до конца 12-й недели с 166,84/103,62 до 123,05/81,17 мм рт. ст.
Эффективность и безопасность двойной и тройной комбинированной терапии на основе алискирена в США с гипертонией II стадии	Рандомизированное двойное слепое 8-недельное исследование с принудительным титрованием в параллельных группах с активным контролем у пациентов с гипертонической болезнью II стадии	412	Амлодипин/алискирен/Гипотиазид (5/150/12,5 мг)	Амлодипин/алискирен (5/150 мг)	Изменение (среднее значение) от базовых значений до 8-й недели для тройной и двойной комбинации САД: -36,5 против -29,5 мм рт. ст. ДАД: -15,1 против -12,0 мм рт. ст.

рата. Кроме того, комбинирование лекарств с дополнительными механизмами действия может обеспечить эффекты помимо снижения АД, например повышение переносимости и, следовательно, повышение приверженности терапии [2].

Обычно используемые классы лекарств от гипертонии включают блокаторы рецепторов ангиотензина, такие как валсартан или олмесартан; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; тиазиды и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон и индапамид) и БКК, такие как амлодипин. Другими эффективными антигипертензивными препаратами являются блокаторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов и агенты центрального действия.

Комбинирование лекарств из разных классов может дать значительные преимущества. Добавление ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) к тиазидному или тиазидоподобному диуретику оказывает аддитивное действие на снижение АД, а также улучшает профиль безопасности путем противодействия индуцированному диуретиком неблагоприятному воздействию на электролиты (гипокалиемия), метаболизм мочевой кислоты и глюкозы. Комбинирование ингибиторов РААС с БКК улучшает профиль переносимости, уменьшая частоту периферических отеков, важного неблагоприятного события, наблюдаемого у БКК, а также урежение сердечного ритма, иногда наблюдаемое с дигидропиридиновыми БКК. Кроме того, известно, что БКК и диуретики активируют РААС, и это может действовать как контррегуляторный механизм, ограничивающий эффективность этих лекарств для снижения АД. Благодаря этому механизму комбинация с ингибитором РААС будет заметно повышать антигипертензивную эффективность как диуретиков, так и БКК [2].

В таблице перечислены рандомизированные исследования с трехкомпонентной гипотензивной терапией у пациентов с АГ [2, 5–8]. Крупное двойное слепое исследование с параллельным дизайном у 2271 пациента с АД 2–3-й степени показало, что тройная терапия с использованием амлодипина/вал-

сартана/ГХТ в дозировке 10/320/25 мг приводила к значительно большему снижению САД 39,7 мм рт. ст. по сравнению с терапией в 3 двойных комбинациях, содержащихся в тройном соотношении: амлодипин/валсартан 10/320 мг, валсартан/ГХТ 320/25 мг и амлодипин/ГХТ 10/25 мг, которые приводили к снижению АД на 31,5–33,5 мм рт. ст. Во всех группах лечения полный эффект снижения АД наблюдался через 2 нед в максимальной дозе препаратов. В конце исследования (8-я неделя) значительно большая доля пациентов (70,8%) достигла контроля АД при тройной терапии по сравнению с 48,3% для валсартан/ГХТ, 54,1% для амлодипин/валсартан и 44,8% для амлодипин/ГХТ.

**Двенадцатинедельное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах** «Тройная терапия с использованием олмесартана медоксомила, амлодипина и ГХТ в исследовании пациентов с гипертонической болезнью» (TRINITY), проведенное у 2492 пациентов с АД 2–3-й степени, показало, что комбинация амлодипин/олмесартан/ГХТ (10/40/25 мг) приводит к значительно большему снижению АД по сравнению с двойными комбинациями амлодипин/олмесартан 10/40 мг, амлодипин/ГХТ 10/25 мг и олмесартан/ГХТ 40/25 мг. Соответственно, доля пациентов, достигших целевого АД в конце исследования, была значительно выше при тройной комбинации (69,9%) по сравнению с двойной терапией (52,9, 53,4 и 41,1% соответственно). В 3-м, гораздо меньшем, рандомизированном слепом исследовании, проведенном с участием 220 пациентов, с тройной комбинацией, содержащей телмисартан, продемонстрировано, что снижение САД и ДАД лучше при использовании амлодипина/телмисартана/ГХТ (5/40/12,5 мг) к концу 12-недельного периода лечения по сравнению с двойной терапией телмисартан/ГХТ (40/12,5 мг). Обнаружено, что амлодипин/валсартан/ГХТ снижают среднее суточное АД, среднее дневное, среднее ночное АД и более эффективно по сравнению с соответствующей двойной комбинацией. Профили безопас-

ности и переносимости были эффективнее при тройной терапии по сравнению с двойной схемой в упомянутых исследованиях [2].

Все недавние национальные и международные руководства на сегодняшний день согласны с тем, что основными классами антигипертензивных средств, которые необходимо использовать при лечении гипертензии, должны быть блокаторы РААС, БКК и диуретики. Во всех руководствах рекомендуется комбинировать блокатор РААС с БКК и диуретиком всякий раз, когда требуется тройная терапия. В настоящее время блокаторы РААС – валсартан и олмесартан – утверждены в составе тройной комбинации гипотензивной терапии ведущими учреждениями в США (Ассоциация по контролю за продуктами и лекарствами) и Европе (Европейское медицинское агентство). Прямой ингибитор ренина алискирен (в комбинации с амлодипином и ГХТ) также одобрен в США, в то время как в некоторых регионах имеются комбинации телмисартан + амлодипин и ГХТ, а также периндоприл + амлодипин и индапамид. Блокаторы РААС, БКК и диуретики рекомендуются для лечения гипертензии у лиц с высоким риском, таких как пациенты с ССЗ, хроническим заболеванием почек, инсультом и т.д. Анализ подгруппы TRINITY у пациентов с диабетом, хроническим заболеванием почек или хроническими ССЗ показал, что как краткосрочное (12-недельное), так и долгосрочное лечение амлодипином/олмесартаном/ГХТ хорошо переносилось, более эффективно снижалось АД, что позволило большему числу пациентов достичь целевого АД, чем с применением соответствующих двойных схем [2, 4].

Известно, что демографические факторы и характеристики пациентов, такие как возраст, раса, этническая принадлежность, пол и индекс массы тела, влияют на реакцию на антигипертензивные препараты. В исследовании Calhoun и соавт. амлодипин/валсартан/ГХТ вызывали значительно большее снижение САД и ДАД и значительно лучший контроль САД у чернокожих пациентов, чем двойная терапия (амлодипин/валсартан и амлодипин/ГХТ) [2].

Ожирение (определяемое как индекс массы тела  $30 \text{ кг/м}^2$ ) является еще одним важным фактором риска развития гипертензии, и важно обеспечить адекватный контроль АД у лиц с повышенной массой тела. Предварительный анализ подгрупп в исследовании TRINITY показал, что комбинация амлодипин/олмесартан/ГХТ эффективна и безопасна у пациентов с ожирением, обеспечивает большее снижение среднего АД и позволяет большему числу участников исследования достигать целевого АД по сравнению с пациентами, получавшими двойную комбинацию. Более высокие показатели контроля АД также достигнуты с амлодипином/валсартаном/ГХТ по сравнению с соответствующими двойными комбинациями.

В 4 наблюдательных исследованиях реального клинического опыта комбинированной терапии с использованием комбинаций амлодипин/валсартан/ГХТ, амлодипин/олмесартан/ГХТ или амлодипин/периндоприл/индапамид доказано значительное снижение АД. Эффекты лечения наблюдались в больших группах пациентов с АГ, в том числе разных этнических группах, а также у пациентов, неадекватно контролируемых с помощью начальной монотерапии или двойной комбинированной терапии. Опыт применения амлодипина и валсартана при гипертензии (EXCITE – большое многонациональное проспективное неинвазивное исследование с участием 9794 пациентов с гипертензивной болезнью из 13 стран Ближнего Востока и Азии) показал, что комбинации с амлодипином/валсартаном/ГХТ обеспечивают значимое снижение САД и ДАД от исходного уровня. Аналогично, в анализе подгруппы исследования EXCITE, включавшего пожилых пациентов, пациентов с ожирением и пациентов с диабетом или изолированной систолической гипертензией, наблюдали значительное и клинически значимое снижение АД с использованием амлодипина/валсартана/ГХТ. Тройные комбинации позволили ~70% больных достичь целевого АД на уровне  $140/90 \text{ мм рт. ст.}$

В другом многоцентровом проспективном неинвазивном исследовании сочетание амлодипин/олмесартан/ГХТ показало значимое снижение АД у 5831 пациента. После ~24 нед лечения целевое АД в  $140/90 \text{ мм рт. ст.}$  достигнуто у 67,5% пациентов. В комбинации периндоприл-амлодипин + индапамид для контролируемой гипертензии – PAINT, 4-месячное многоцентровое проспективное наблюдательное открытое исследование без вмешательства с участием 6088 пациентов, не получавших ранее антигипертензивную терапию, которые переведены на тройную терапию с применением комбинированной терапии с пролонгированным высвобождением амлодипин/периндоприл/индапамид. Значительное снижение АД достигнуто в реальных условиях. Комбинация амлодипин/периндоприл/индапамид также была эффективной в снижении АД у пациентов с АГ, не контролируемой при предыдущей терапии. Исследование «Периндоприл-Индапамид плюс Амлодипин у пациентов с гипертензивной болезнью высокого риска» (PIANIST), проведенное с участием 4731 пациента с высоким или очень высоким риском ССЗ, продемонстрировало, что комбинация амлодипин/периндоприл/индапамид эффективно снижала АД у большой популяции пациентов с гипертензивной болезнью высокого и очень высокого риска с неконтролируемым АД на фоне предыдущей терапии в реальных условиях.

Тройные комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами ангиотензиновых рецепторов, амлодипина и диуретиков, как правило, хорошо переносятся, и рандомизированные исследования показали, что 2 тройные комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ и амлодипин/олмесартан/ГХТ имели аналогичные нежелательные реакции у пациентов с гипертензией II стадии. Большинство зарегистрированных нежелательных реакций были легкой или умеренной интенсивности, и никаких дополнительных рисков, кроме тех, которые определены ранее, не наблюдалось при длительном лечении. Чаще всего сообщалось о нежелательных реакциях с тройной комбинацией: головокружении, периферических отеках и головной боли. В целом все комбинации с антагонистами ангиотензиновых рецепторов имеют одинаковую безопасность и переносимость, хотя в последнее время некоторые проблемы вызваны олмесартаном – сообщалось о повышенном риске серьезных энтеропатий, хотя и очень редко (1/10 тыс.). Энтеропатия может быть связана с такими симптомами, как тяжелая или хроническая диарея и значительная потеря массы тела, и может потребовать госпитализации [2, 3].

Даже для тройных комбинаций доступен выбор между различными дозами компонентов. Таким образом, в доступных тройных (и двойных) комбинациях в таблетке можно использовать как амлодипин, так и соответствующий антагонист ангиотензиновых рецепторов вплоть до их максимальных доз. Например, выбор ГХТ во всех комбинациях ограничен 12,5 или 25 мг. В этом контексте интересно отметить, что дозы ГХТ 50–100 мг в день заметно более эффективны для снижения АД и успешно использовались в прошлом. Однако в последнее время эти более высокие дозы ГХТ не применяются, чтобы избежать дозозависимых биохимических и метаболических побочных эффектов, таких как гипокалиемия, гипонатриемия, гипериурикемия и, возможно, резистентность к инсулину.

АГ требует пожизненного лечения. Поэтому важно обеспечить соблюдение режима лечения и рассмотреть экономическую эффективность долгосрочной терапии. Кроме того, продемонстрировано, что несоблюдение рекомендаций по лечению или плохая приверженность предсказывают более высокие уровни АД по сравнению с соблюдением схемы терапии. Комбинированная терапия упрощает антигипертензивные схемы, уменьшая ежедневный прием количества таблеток и приводит к улучшению приверженности пациентов по сравнению с комбинированными схемами с несколькими таблетками. Улучшение приверженности может в конечном итоге привести к лучшему результату, что продемонстрирова-

но в нескольких исследованиях. Показано, что комбинированная терапия с 3 антигипертензивными препаратами выгодна для пациента и клинициста, так как обеспечивает соблюдение большого режима терапии и его приверженности лечению. Метаанализ, сравнивающий двойную комбинированную терапию и 2 отдельных таблеток, продемонстрировал, что комбинированная терапия привела к значительному повышению комплаентности.

Исследование, проведенное в Германии, с применением амлодипина/валсартана/ГХТ, в котором приняли участие 7101 пациент и 905 врачей, показало, что примерно 1/2 пациентов желали приобрести комбинированные препараты, чтобы уменьшить количество таблеток. Наконец, реальные данные показывают, что комбинация амлодипин/валсартан/ГХТ связана с уменьшением использования ресурсов здравоохранения по сравнению с применением отдельных форм [1, 2].

В заключение следует отметить, что комбинированная терапия, которая включает препараты из классов, имеющих дополнительное действие, является выгодной с точки зрения снижения АД и контроля, особенно у пациентов с высоким риском, и может быть связана с улучшением переносимости. Назначение комбинированной терапии способно повысить приверженность лечению. Это соответствует основным рекомендациям по гипертензии, которые рекомендуют 2 или более гипертонических препарата с дополнительными механизмами действия для контроля АД в фиксированной комбинации для улучшения приверженности терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Düsing R, Waeber B, Destro M. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens* 2017; 31: 501–10. DOI: 10.1038/jhh.2017.5
2. Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clin Pharmacol Drug Development* 2017; 6 (1): 9–18. DOI: 10.1002/cpdd.309
3. Webster R, Salam A. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka. *JAMA* 2018; 320 (6): 566–79. DOI: 10.1001/jama.2018.10359
4. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015; 386: 801–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9
5. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009; 54: 32–9.
6. Oparil S, Melino M, Lee J et al. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther* 2010; 32: 1252–69.
7. Maladkar M, Verma VK, Narsikar KA et al. Triple drug combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *OJIM* 2012; 2: 67–71.
8. Ferdinand KC, Weitzman R, Israel M et al. Efficacy and safety of aliskiren-based dual and triple combination therapies in US minority patients with stage 2 hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 102–13.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Пинчук Татьяна Витальевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Орлова Наталья Васильевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vrach315@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4293-3285

**Tatiana V. Pinchuk** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Natalia V. Orlova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vrach315@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4293-3285

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200034>

[Оригинальная статья]

# Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE, AGT, AGTR1*) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории

Т.А. Мулерова<sup>1,2</sup>, Н.И. Морозова<sup>3</sup>, В.Н. Максимов<sup>4</sup>, М.Ю. Огарков<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;<sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;<sup>3</sup>ЧУЗ «Больница “РЖД-Медицина” г. Новокузнецк», Новокузнецк, Россия;<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

✉mulerova-77@mail.ru

**Аннотация****Цель.** Изучить зависимость эффективности антигипертензивной терапии от полиморфных вариантов генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE, AGT, AGTR1*) у больных артериальной гипертензией (АГ) среди населения Горной Шории.**Материалы и методы.** В условиях экспедиций с 2013 по 2017 г. проведено обследование населения Горной Шории. Включены 1409 человек от 18 лет и старше. Контроль АД проводился в результате офисного измерения согласно стандартным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов/Российского медицинского общества артериальной гипертензии (2010 г.). В результате обследования выделены пациенты с АГ для дальнейшего наблюдения (597 человек), нуждающиеся в медикаментозном антигипертензивном лечении. Повторный скрининг проводился через год. Критерием включения в проспективное наблюдение пациентов с АГ являлся: регулярный прием назначенного медикаментозного лечения. Обследованы 253 респондента: коренной (156 человек) и некоренной (97 человек) национальности. Всем пациентам проведено стандартное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, лабораторные и инструментальные исследования. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.**Результаты.** Динамическое наблюдение пациентов с АГ установило, что в когорте шорцев достигли целевого уровня артериального давления обладатели гетерозиготного I/D и минорного D/D генотипов гена *ACE*, носители T/C и C/C генотипов гена *AGT* и гомозиготного генотипа A/A гена *AGTR1*, в когорте некоренной национальности – только носители D/D генотипа гена *ACE*.**Заключение.** Выявлены национальные различия в отношении чувствительности фармакологического ответа на лечение, что в очередной раз доказывает важную роль учета этнического фактора в выборе препарата.**Ключевые слова:** этнос, антигипертензивная терапия, эффективность лечения, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.**Для цитирования:** Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н., Огарков М.Ю. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE, AGT, AGTR1*) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 49–54. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200034

## Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosteronov system (*ACE, AGT, AGTR1*) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria

[Original Article]

Tatyana A. Mulerova<sup>1,2</sup>, Natalia I. Morozova<sup>3</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>4</sup>, Mikhail Yu. Ogarkov<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;<sup>3</sup>Hospital "Russian Railways – Medicine" of Novokuznetsk, Novokuznetsk, Russia;<sup>4</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

✉mulerova-77@mail.ru

**For citation:** Mulerova T.A., Morozova N.I., Maksimov V.N., Ogarkov M.Yu. Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosteronov system (*ACE, AGT, AGTR1*) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 49–54. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200034**Abstract****Aim.** To study the dependence of the effectiveness of antihypertensive therapy on the polymorphic variants of candidate genes of the RAAS (*ACE, AGT, AGTR1*) in patients with hypertension (AH) of the population of Mountain Shoria.**Materials and methods.** In the conditions of the expeditions from 2013 to 2017, the population of Mountain Shoria was surveyed. Included 1409 people 18 years and older. Blood pressure monitoring was carried out as a result of office measurement, according to the standard recommendations of National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010). As a result of the survey, patients with AH were identified for further observation (597 people) who need medical antihypertensive treatment. Repeat screening was conducted in a year. The criterion for inclusion in prospective observation of patients with hypertension was: regular intake of prescribed medication. 253 respondents were surveyed: indigenous (156 people) and non-indigenous (97 people) nationality. All patients underwent a standard examination, including the collection of complaints and anamnesis, an assessment of objective status, laboratory and instrumental studies. Polymorphisms of genes *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186) were tested using polymerase chain reaction.**Results.** Dynamic observation of patients with hypertension found that in the cohort of Shors the target level of blood pressure reached the owners of heterozygous I/D and minor D/D genotypes of the *ACE* gene, carriers of T/C and C/C genotypes of the *AGT* gene and the homozygous genotype A/A of the *AGTR1* gene. In the non-indigenous nationality cohort, only carriers of the D/D genotype of the *ACE* gene.**Conclusion.** National differences were identified with respect to the sensitivity of the pharmacological response to treatment, which once again proves the important role of taking into account the ethnic factor in the choice of drug.**Key words:** ethnosc, antihypertensive therapy, treatment efficacy, renin-angiotensin-aldosteronov system.

## Введение

Согласно современным представлениям, существенную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) играет наследственная предрасположенность [1]. Ряд факторов, предсказывающих роль генетических маркеров развития АГ, уже идентифицирован. В первую очередь к ним относят гены, кодирующие основные компоненты прессорных систем регуляции артериального давления (АД). Ключевую роль в развитии данного заболевания играет патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что вышло основой для создания нескольких групп антигипертензивных препаратов (АГП), обладающих блокирующим действием на ее отдельные компоненты. Однако, несмотря на широкое применение блокаторов РААС в клинической практике, не у всех пациентов удается достичь целевых уровней АД [2].

До сих пор нет четких критериев для прогнозирования ответа на антигипертензивную терапию (АГТ). Исследования последних лет открывают возможности не только для определения ключевых генетических механизмов возникновения болезни, но и прогнозирования эффективности лечения. Учитывая гетерогенный ответ на терапию разными классами АГП, в настоящее время огромное внимание уделяют изучению фармакогенетических аспектов лечения [3, 4]. Индивидуальная реакция на препарат определяется в том числе и генетическими детерминантами. Это связано с тем, что различные полиморфизмы генов, кодирующих белки, определяют особую фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, обуславливающих специфическую фармакологическую реакцию. Изучение эффективности препаратов для лечения АГ с учетом полиморфизмов генов-кандидатов создает предпосылки для подбора оптимальной терапии и минимизации риска возникновения нежелательных реакций, что может способствовать увеличению приверженности пациентов лечению. Наиболее изученными на сегодняшний день из генов РААС являются гены ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*) и рецептора ангиотензина II (*AGTR1*).

Генетические особенности в значительной мере определяются принадлежностью человека к определенному этносу [5]. Различный ответ на прием лекарственных препаратов у представителей тех или иных национальных когорт является одним из существенных доказательств необходимости учета этногенетических аспектов в экспериментальной медицине и клинической практике [6]. Именно поэтому все чаще проводятся исследования, посвященные генетической составляющей особенностей течения сердечно-сосудистых заболеваний в разных этнических группах.

**Цель исследования** – изучить зависимость эффективности АГТ от полиморфных вариантов генов-кандидатов РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) у больных АГ среди населения Горной Шории.

## Материалы и методы

Группой специалистов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово и Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России с 2013 по 2017 г. проведено обследование компактно проживающего взрослого населения (от 18 лет и старше) в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). В исследование сплошным методом из указанных населенных пунктов были включены 1409 человек: шорцев (901 человек) и лиц некоренной национальности (508 человек). Организованная явка жителей на осмотр обеспечивалась местной администрацией. Всем участникам предлагалось дать письменное согласие на участие в исследовании. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол №10 от 10.06.2015).

Шорцами считали потомков лиц, имевших не менее двух поколений предков, проживавших на данной территории. Условием репрезентативности выборки послужила формула, представленная Д. Сепетлиевым (1968 г.), позволяющая установить необходимый объем группы обследованных, что требуется для выявления приемлемой неточности ( $p=0,05$ ):  $n=t^2 \times M \times (100-M) / \Delta^2$ , где  $n$  – значение выборки;  $t$  – доверительный коэффициент, приблизительно равный 2 (1,96);  $M$  – полученный процент от общего объема обследованных;  $\Delta$  – размер неточности (5%).

Всем респондентам проведено стандартное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, лабораторные (определение липидных показателей, уровней глюкозы и креатинина крови) и инструментальные (запись электрокардиограммы, проведение эхокардиографии и дуплексного сканирования сонных артерий) исследования. Измерение АД проводилось согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов/Российского медицинского общества артериальной гипертензии – ВНОК/РМОАГ (2010 г.). АД определяли при уровне систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. либо если обследуемый принимал АГП. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин, при разнице АД  $\geq 5$  мм рт. ст. производилось одно дополнительное измерение. За конечное (регистрируемое) значение принималось минимальное из трех измерений.

В результате обследования выделены пациенты с АГ для дальнейшего наблюдения (597 человек), нуждающиеся в медикаментозном лечении: среди шорцев – 367 (40,7%) человек, среди некоренного этноса – 230 (45,3%) человек. В представленной выборке ранее АГТ не получали 370 человек: 255 (69,5%) и 115 (50,0%) соответственно. Повторный скрининг среди больных с повышенным АД проводился через год с момента принятия их в исследование. Критерием включения в проспективное наблюдение пациентов с АГ являлся регулярный прием назначенного медикаментозного лечения. Обследованы 253 респондента коренной (156 человек) и некоренной (97 человек) национальности. По возрасту и длительности течения заболевания полученные группы статистически значимо не различались: соответственно  $59,4 \pm 13,4$  и  $58,6 \pm 12,0$  года ( $p=0,609$ );  $11,0 \pm 6,4$  и  $10,0 \pm 6,7$  года ( $p=0,597$ ). В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов с АГ, включенных в исследование с учетом этнической принадлежности.

АГТ назначалась согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010 г.) кардиологом. Использовались следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл 5–10 мг; блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – Лозап 50 мг;  $\beta$ -адреноблокаторы – метопролол сукцинат 50–200 мг; антагонисты кальция – амлодипин 5–10 мг; диуретики – Индапамид Ретард 1,5 мг. В когорте шорцев частота приема отдельных групп АГП и их комбинаций составила: монотерапии ИАПФ или БРА – 10,2%; комбинации ИАПФ/БРА и  $\beta$ -адреноблокаторов – 14,0%; комбинации ИАПФ/БРА и антагониста кальция – 15,9%; комбинация ИАПФ/БРА и диуретика – 21,0%; комбинация ИАПФ/БРА, антагониста кальция и диуретика – 25,7%; комбинация ИАПФ/БРА, антагониста кальция, диуретика и  $\beta$ -адреноблокатора – 13,2%. В когорте представителей некоренной национальности указанные показатели соответственно оказались равными – 7,3% ( $p=0,495$ ); 22,9% ( $p=0,076$ ); 19,8% ( $p=0,382$ ); 16,7% ( $p=0,106$ ); 21,2% ( $p=0,526$ ); 12,1% ( $p=0,481$ ). Таким образом, все пациенты с АГ получали ИАПФ или БРА в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Эффективным лечением АГ считалось снижение АД до целевого уровня: САД  $< 140$  мм рт. ст., ДАД  $< 90$  мм рт. ст.

Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186) определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Подробная характеристика гене-

**Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с АГ с учетом этнического фактора**  
**Table 1. Clinical characteristics of patients with arterial hypertension included in the study with consideration of ethnic factor**

Факторы риска	Коренное население (n=156)	Некоренное население (n=97)	p
Возраст, лет, M±SD	59,4±13,4	58,6±12,0	0,609
Курение, n (%)	54 (34,6)	28 (28,9)	0,342
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	25,3±5,1	30,2±6,6	0,0001
ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	29 (18,6)	42 (43,3)	0,0001
ОТ, см, M±SD	85,7±11,3	90,7±16,2	0,0001
ОТ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин, n (%)	105 (67,3)	43 (44,8)	0,0004
САД, мм рт. ст., M±SD	158,1,1±21,8	146,7±22,6	0,0001
ДАД, мм рт. ст., M±SD	91,6±11,9	90,4±15,0	0,473
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,76±1,15	5,91±1,53	0,388
ОХС>5,0 ммоль/л, n (%)	118 (75,6)	75 (77,3)	0,766
ХС ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,36±1,01	3,44±1,04	0,599
ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	97 (62,2)	62 (63,9)	0,864
ХС ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,43±0,51	1,18±0,33	0,0001
ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л у женщин, <1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	41 (26,3)	45 (46,4)	0,002
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	1,62±1,09	2,31±1,81	0,0002
Триглицериды >1,7 ммоль/л, n (%)	50 (32,0)	54 (55,7)	0,0002
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,59±1,29	6,08±2,09	0,037
↑ глюкозы плазмы натощак, n (%)	21 (13,5)	17 (17,5)	0,390
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	15 (9,6)	8 (8,2)	0,690
Сахарный диабет, n (%)	25 (16,0)	19 (19,6)	0,511

**Примечание.** ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

тического тестирования описана нами ранее [7]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Принадлежность к нормальному закону распределения проверялась путем использования тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали удельный вес (процент) вариантов, определяли среднее арифметическое значение – M и среднее квадратичное (стандартное) отклонение – m. В зависимости от характера распределения для сравнения результатов использовались параметрические (критерий Стьюдента) или непараметрические (критерий Манна–Уитни) методы. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Показатели считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В коренной этнической когорте Горной Шории ранее авторами продемонстрирована ассоциация минорного генотипа D/D гена ACE с высоким риском развития АГ (отношение шансов 4,39; 95% доверительный интервал 1,78–10,83;  $p = 0,003$ ) по рецессивному типу наследования [7]. Динамическое наблюдение пациентов с данным заболеванием установило, что достигали целевого уровня АД в когорте шорцев обладатели гетерозиготного I/D и минорного D/D генотипов, в когорте некоренной национальности – носители только D/D генотипа указанного гена (табл. 2). Так, среди шорцев у лиц с генотипами I/D и D/D гена ACE наблюдалось статистически значимое снижение среднего САД со 162,1±19,7 мм рт. ст. при первичном осмотре до 139,3±21,1 мм рт. ст. в динамике ( $p = 0,0001$ ) и со 154,3±21,8 мм рт. ст. до 134,4±17,7 мм рт. ст. ( $p = 0,0001$ ) соответственно. Аналогичные результаты получены в отношении ДАД; у лиц – обладателей генотипа I/D на начало лечения оно составило 95,0±9,4 мм рт. ст., при повтор-

ном обследовании – 82,8±10,8 мм рт. ст. ( $p = 0,0001$ ); с мутантным генотипом D/D – 90,4±10,0 и 81,8±5,2 мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ) соответственно. В некоренной этнической когорте среди включенных в исследование респондентов у носителей D/D генотипа наблюдалось статистически значимое снижение как САД, так и ДАД; цифры АД при первичном осмотре составили 152,1±23,1 и 93,0±14,2 мм рт. ст. и снизились до 140,3±20,9 мм рт. ст. ( $p = 0,006$ ) и до 84,1±10,2 мм рт. ст. ( $p = 0,008$ ) соответственно.

При обследовании населения Горной Шории в первом периоде исследования ассоциативных связей между полиморфизмом гена AGT и АГ установлено не было в обеих национальных когортах [7]. Обследование пациентов с АГ повторно выявило, что у лиц коренной национальности, носителей минорного генотипа C/C, наблюдалась положительная динамика как по цифрам САД, так и ДАД; снижение со 156,9±21,4 мм рт. ст. до 145,6±19,7 мм рт. ст. ( $p = 0,049$ ) и с 94,5±11,0 до 84,9±9,4 мм рт. ст. ( $p = 0,004$ ) соответственно. У носителей гетерозиготного генотипа T/C выявлена аналогичная закономерность: положительный результат в отношении динамики цифр САД составил 9,9±16,9 мм рт. ст. ( $p = 0,045$ ); в отношении цифр ДАД – 5,8±13,7 мм рт. ст. ( $p = 0,037$ ). У представителей некоренного этноса статистически значимого снижения средних цифр АД в зависимости от полиморфизма указанного гена не выявлено (см. табл. 2).

Первоначальное исследование продемонстрировало predisположенность к АГ носителей прогностически неблагоприятного генотипа C/C гена AGT1 по рецессивному типу наследования и у шорцев (отношение шансов 10,02; 95% доверительный интервал 1,08–93,36;  $p = 0,017$ ) и у лиц некоренной национальности (отношение шансов 26,77; 95% доверительный интервал 2,14–334,52;  $p = 0,001$ ) [7]. При обследова-

**Таблица 2. САД и ДАД в динамике у населения Горной Шории в зависимости от полиморфных вариантов генов-кандидатов РААС (ACE, AGT, AGTR1)**

Table 2. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure in Mountain Shoriya population depending on candidate genes RAAS polymorphic variants (ACE, AGT, AGTR1)

Этнос	Коренное население (n=156)			Некоренное население (n=97)		
<b>Ген ACE, rs4340</b>						
Генотипы	I/I (n=72)	I/D (n=58)	D/D (n=26)	I/I (n=28)	I/D (n=49)	D/D (n=20)
САД при первичном осмотре	156,5±22,1	162,1±19,7	154,3±21,8	142,9±22,9	137,7±12,5	152,1±23,1
САД при повторном осмотре	153,2±17,6	139,3±21,1	134,4±17,7	143,2±16,4	127,1±10,5	140,3±20,9
Среднее снижение САД	3,4±19,5	22,6±24,8	19,9±13,5	-0,2±19,6	10,7±13,0	10,6±22,7
<i>p</i>	0,382	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	0,823	0,061	<b>0,006</b>
ДАД при первичном осмотре	89,2±13,6	95,0±9,4	90,4±10,0	90,4±15,6	93,0±14,2	84,4±12,8
ДАД при повторном осмотре	88,1±8,7	82,8±10,8	81,8±5,2	86,9±7,4	84,1±10,2	80,4±8,1
Среднее снижение ДАД	1,1±12,6	12,0±14,2	8,6±9,6	3,5±15,4	8,8±16,6	4,0±9,3
<i>p</i>	0,603	<b>0,0001</b>	<b>0,001</b>	0,502	0,008	<b>0,228</b>
<b>Ген AGT, rs699</b>						
Генотипы	T/T (n=37)	T/C (n=65)	C/C (n=54)	T/T (n=31)	T/C (n=35)	C/C (n=31)
САД при первичном осмотре	151,2±23,0	155,4±20,0	156,9±21,4	150,5±19,1	151,2±16,8	150,5±19,3
САД при повторном осмотре	144,0±22,8	142,9±17,6	145,6±19,7	140,0±19,6	145,5±18,8	138,1±23,8
Среднее снижение САД	4,1±20,6	9,9±16,9	11,8±25,0	9,5±24,6	5,7±16,7	12,0±24,2
<i>p</i>	0,998	<b>0,045</b>	<b>0,049</b>	0,617	0,724	0,182
ДАД при первичном осмотре	91,3±11,9	90,4±12,0	94,5±11,0	91,8±12,1	90,8±11,9	94,3±13,3
ДАД при повторном осмотре	85,5±9,0	82,9±9,9	84,9±9,4	82,5±5,0	83,9±8,4	82,6±8,5
Среднее снижение ДАД	4,4±12,1	5,8±13,7	9,7±14,8	9,3±26,2	2,8±8,4	12,5±18,1
<i>p</i>	0,181	<b>0,037</b>	<b>0,004</b>	0,618	0,683	0,114
<b>Ген AGTR1, rs5186</b>						
Генотипы	A/A (n=114)	A/C (n=31)	C/C (n=11)	A/A (n=38)	A/C (n=30)	C/C (n=29)
САД при первичном осмотре	154,3±20,8	157,6±22,9	150,2±15,1	150,3±18,3	153,8±19,1	147,3±16,2
САД при повторном осмотре	143,3±18,5	150,3±21,7	136,6±21,5	134,5±21,1	149,5±19,3	137,7±21,7
Среднее снижение САД	9,9±19,9	5,5±17,5	11,8±10,7	12,5±19,8	4,3±25,5	9,2±18,4
<i>p</i>	<b>0,012</b>	0,996	0,371	0,182	0,998	0,371
ДАД при первичном осмотре	91,2±12,8	92,0±9,6	96,4±9,2	90,6±8,4	93,8±15,0	92,9±15,3
ДАД при повторном осмотре	83,8±10,0	85,9±6,8	84,0±10,8	80,0±8,9	82,9±10,7	82,7±5,9
Среднее снижение ДАД	6,7±14,8	3,5±9,2	16,8±6,6	8,7±13,3	8,4±19,6	11,7±20,8
<i>p</i>	<b>0,0005</b>	0,724	0,074	0,289	0,683	0,221

нии населения Горной Шории в динамике установлено, что только у шорцев – носителей гомозиготного генотипа А/А был получен хороший гипотензивный ответ на терапию: снижение САД в среднем на 9,9±19,9 (*p*=0,012) и ДАД на 6,7±14,8 мм рт. ст. (*p*=0,0005). В отношении других генотипов изменения средних уровней АД носили незначимый характер (см. табл. 2).

Динамическое наблюдение пациентов с АГ в Горной Шории показало, что в обеих этнических группах достижение целевого уровня АД определялось полиморфизмом гена ACE. АГТ у шорцев среди гомозигот по аллелю I оказалась неэффективной в 80% случаев (*p*=0,0001). В то же время носительство генотипа I/D гена ACE обуславливало эффективность лечения в 59,6% случаев (*p*=0,002), а носительство мутантного генотипа D/D – в 66,7% случаев (*p*=0,005). У респондентов некоренной национальности среди лиц с гомози-

готным генотипом I/I гена ACE медикаментозная терапия оказалась действенной в 40,9% случаев (*p*=0,048), тогда как обладатели мутантного генотипа D/D лучше отвечали на лечение – целевого уровня АД достигали в 86,7% случаев (*p*=0,009). Эффективность АГТ среди носителей генотипа I/D не имела статистической значимости (в 53,7% случаев, *p*=0,606). При выделении группы пациентов, принимающих блокаторы РААС в виде монотерапии, в когорте шорцев с генотипом I/I достигали целевого уровня АД 27,3% (*p*=0,037), с генотипом I/D – 100,0% (*p*=0,059), с генотипом D/D – 100,0% (*p*=0,051); в когорте некоренной национальности соответственно – 42,9% (*p*=0,500), 50,0% (*p*=0,690), 100,0% (*p*=0,049). В обеих этнических когортах ассоциативных связей между достижением целевого уровня АД и носительством полиморфных маркеров T803C гена AGT и A1166C гена AGTR1 установлено не было.

Обследование пациентов с повышенным уровнем АД в динамике продемонстрировало и этнически обусловленные особенности эффективности АГТ в зависимости от полиморфизма гена *ACE*. Среди носителей гомозиготного генотипа по аллелю I у шорцев в сравнении с лицами некоренной национальности отмечена более низкая способность достигать целевого уровня АД; 20,0% против 40,9% ( $p=0,048$ ). Поскольку все пациенты с АГ получали препараты из группы блокаторов РААС, можно предположить, что в когорте шорцев среди носителей генотипа I/I гена *ACE* эффективность данных лекарственных средств достаточно низка. В связи с этим указанным респондентам необходимо начинать АГТ с препаратов других классов.

### Обсуждение

Согласно современным рекомендациям блокаторы РААС являются препаратами 1-й линии при лечении АГ, учитывая их положительные органопротективные свойства и влияние на прогноз [8]. Однако ответная реакция на прием лекарственного препарата может значительно варьировать, что в большей мере обусловлено этногенетической составляющей [6]. С этим связано активное изучение в последние годы ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов с эффективностью некоторых классов АГП в разных этнических группах.

В проведенном нами исследовании у населения Горной Шории обеих этнических групп установлена ассоциация между носительством аллеля D гена *ACE* и достижением целевого уровня АД у пациентов, получавших АГТ, где блокаторы РААС использовались либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими препаратами. Этот факт может быть обусловлен повышением концентрации в сыворотке крови ангиотензинпревращающего фермента у носителей I/D и D/D генотипов [9]. Большинство литературных данных также демонстрирует связь более эффективного применения указанной группы лекарственных средств у носителей прогностически неблагоприятных аллельных вариантов генов-кандидатов системы РААС [10–14]. В исследовании F. Heidari и соавт. (2015 г.) на малайской популяции, которое включало 72 пациента с АГ и 72 здоровых респондента, показано, что на фоне терапии ИАПФ в течение 24 нед наблюдался лучший гипотензивный ответ у носителей мутантного генотипа D/D гена *ACE* [10]. Аналогичные результаты получены в работе G. Stavroulakis и соавт. (2000 г.): были обследованы 104 представителя греческой популяции с АГ, не различавшихся по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню АД до лечения. После применения ИАПФ выявлено более значимое снижение систолического и диастолического давления у лиц с D/D генотипом по сравнению с представителями I/I и I/D генотипов указанного гена [11]. Однако данная взаимосвязь подтверждается не всеми исследованиями. Так, в работе Y. Nakamura и соавт. (2004 г.) была отмечена тенденция к более значимому снижению уровня ДАД у лиц, гомозиготных по аллелю I гена *ACE* [15].

По результатам настоящего исследования ассоциаций между эффективностью терапии и полиморфизмом гена *AGT* не выявлено. Однако у носителей гомозиготного генотипа C/C и гетерозиготного генотипа T/C данного гена среди представителей коренного этноса, принимающих комбинированную терапию, в составе которой присутствовали блокаторы РААС, наблюдалось статистически значимое снижение уровней САД и ДАД. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. В работе K. Srivastava и соавт. (2012 г.) (выборка включала 250 пациентов с АГ и 250 лиц контрольной группы, проживающих в Дели) установлено, что на фоне 6-недельной терапии ИАПФ пациенты с генотипом C/C гена *AGT* имели более выраженное снижение АД в отличие от гомозигот по аллелю T [12]. Исследование V. Kolovou и соавт. (2015 г.) на примере греческой популяции, как и в когорте шорцев, не установило ассоциаций между носительством полиморфного маркера T704C гена *AGT* и эффективностью терапии ИАПФ [16].

По данным исследования в Горной Шории полиморфизм A1166C гена *AGTR1* не ассоциировался с достижением целевых уровней АД при использовании ИАПФ ни в одной из этнических групп. Литературные данные о связи данного полиморфизма и фармакологического ответа на терапию блокаторами РААС характеризуются противоречивыми результатами: в ряде работ установлена положительная связь между носительством патологического аллеля C гена *AGTR1* и эффективностью лечения ИАПФ [17, 18], согласно другим исследованиям ассоциаций между полиморфизмом гена *AGTR1* и фармакологическим ответом не найдено [13, 14].

### Заключение

Перспектива использования индивидуализированного подхода в выборе АГП в зависимости от генотипа пациента для повышения эффективности фармакотерапии не вызывает сомнений. Однако на настоящий момент остается множество вопросов о влиянии отдельных ассоциаций аллельных вариантов генов-кандидатов и их сочетаний на развитие заболевания. Поэтому необходимо продолжать проведение крупных популяционных исследований для дальнейшего комплексного изучения патогенетических и фармакогенетических механизмов АГ. Исследование в Горной Шории продемонстрировало этнические особенности в достижении целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма генов *ACE*, *AGT* и *AGTR1*. Кроме этого, выявлены национальные различия в отношении чувствительности фармакологического ответа на АГТ, что в очередной раз доказывает важную роль учета этнического фактора в выборе препарата.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Габитов Н.И. Артериальная гипертензия как сердечно-сосудистый синдром с наследственной предрасположенностью. Башкирский химический журнал. 2006; 13 (4): 43–4. [Gabitov N.I. Hypertension as a cardiovascular syndrome with hereditary predisposition. Bashkir Chemical Journal. 2006; 13 (4): 43–4 (in Russian).]
2. Николаев Н.А., Скиренко Ю.П., Бунова С.С. и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 609–14. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614 [Nikolayev N.A., Skiridenko Yu.P., Bunova S.S. et al. Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (5): 609–14. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614 (in Russian).]
3. Сычев Д.А., Сулейманов С.Ш., Кукес В.Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения. Здравоохранение Дальнего Востока. 2010; 1 (43): 2–7. [Sychev D.A., Suleymanov S.Sh., Kukes V.G. Personalized medicine as a way to the rational use of medicines: background, realities, challenges and prospects for national health care system. Far East Healthcare. 2010; 1 (43): 2–7 (in Russian).]
4. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии. Украинский терапевтический журнал. 2006; 2: 92–9. DOI: 864125209047810\_21092009170253 [Babak O.Ya., Kravchenko N.A., Vinogradova S.V. Genetic aspects of efficacy of cardiovascular diseases pharmacotherapy. Ukrainian Therapeutic Journal. 2006; 2: 92–9. DOI: 864125209047810\_21092009170253 (in Russian).]
5. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. Acta naturae. 2010; 2 (4): 18–34. DOI: Stepanov-ActaNaturae-2010-2(4)-18-34-Review2 [Stepanov V.A. Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine. Acta naturae. 2010; 2 (4): 18–34. DOI: Stepanov-ActaNaturae-2010-2(4)-18-34-Review2 (in Russian).]
6. Даренская М.А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2 (84): 152–9. [Darenskaya M.A. Ethnic and regional aspects of the human pathology processes. Bulletin of the SSC of the RAMS. 2012; 2 (84): 152–9 (in Russian).]
7. Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю. и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной

- Шории. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (5): 678–86. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>
- [Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu. et al. Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14 (5): 678–86. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686> (in Russian).]
8. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; 1 (105): 7–94. [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2014; 1 (105): 7–94 (in Russian).]
  9. Котловский М.Ю., Котловская О.С., Оседко О.Я. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС. Фундаментальные исследования. 2011; 11 (1): 49–52. [Kotlovskiy M.Yu., Kotlovskaya O.S., Osedko O.Ya. et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme in patients with hypertension and chronic form of ischemic heart disease. Fundamental Research. 2011; 11 (1): 49–52 (in Russian).]
  10. Heidari F, Vasudevan R, Mohd Ali SZ et al. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors. J Renin Angiotensin Aldosterone System 2015; 16 (4): 872–9. DOI: 10.1177/1470320314538878
  11. Stavroulakis GA, Makris TK, Krespi PG et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. Cardiovascular Drugs and Therapy 2000; 14 (4): 427–32.
  12. Srivastava K, Chandra S, Bhatia J et al. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). J Pharmacy Pharmaceutical Sci 2012; 15 (3): 399–406.
  13. Filigheddu F, Argiolas G, Bulla E et al. Clinical variables, not RAAS polymorphisms, predict blood pressure response to ACE inhibitors in Sardinians. Pharmacogenomics 2008; 9 (10): 1419–27. DOI: 10.2217/14622416.9.10.1419
  14. Gong HT, Ma XL, Chen BX et al. Polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene affect anti-hypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese. Genet Mol Res 2013; 21 (12): 2068–75. DOI: 10.4238/2013.June.21.2
  15. Nakamura Y, Tamaki S, Uchida Y et al. Angiotensin converting enzyme genotype influences the response to the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with hypertension. Hypertension Res 2004; 27 (3): 137–40. DOI: <https://doi.org/10.1291/hypres.27.137>
  16. Kolovou V, Lagou E, Mihos C et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. Open Cardiovascular Med J 2015; 29 (9): 118–26. DOI: 10.2174/1874192401509010118
  17. Milionis HJ, Kostapanos MS, Vakalis K et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; 8 (4): 181–9. DOI: 10.3317/jraas.2007.027
  18. Zhang N, Cui H, Yang L et al. Effect of angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism on benazepril action in hypertensive patients: a family-based association test study. Arch Pharm Res 2012; 35 (10): 1817–22. DOI: 10.1007/s12272-012-1015-9

## Информация об авторах / Information about the authors

**Мулера Татьяна Александровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: [mulerova-77@mail.ru](mailto:mulerova-77@mail.ru)

**Морозова Наталья Игоревна** – зав. терапевтическим отд-нием поликлиники №1 ЧУЗ «РЖД-Медицина» г. Новокузнецк»

**Максимов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН

**Огарков Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ

**Tatyana A. Mulerova** – D. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. E-mail: [mulerova-77@mail.ru](mailto:mulerova-77@mail.ru)

**Natalia I. Morozova** – Head of the Therapeutic Department, Hospital "Russian Railways – Medicine" of Novokuznetsk

**Vladimir N. Maksimov** – D. Sci. (Med.), Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics

**Mikhail Yu. Ogarkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200530>

[Оригинальная статья]

# Оценка взаимосвязи параметров артериальной жесткости с критериями метаболического синдрома и различными жировыми депо у пациентов с абдоминальным ожирением

М.В. Андреевская<sup>✉1</sup>, Е.А. Железнова<sup>1</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>1,2</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>, М.А. Шария<sup>1</sup>, Н.В. Блинова<sup>1</sup>, А.Р. Заирова<sup>1</sup>, М.О. Азимова<sup>1</sup>, А.Н. Рогоза<sup>1</sup>, М.А. Саидова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉marineracrim@mail.ru

**Аннотация**

Избыточная масса тела тесно связана с развитием сердечно-сосудистых патологий. В настоящее время определены термины «метаболически здоровое абдоминальное ожирение» (МЗАО) и «метаболически нездоровое ожирение» – собственно метаболический синдром (МС). Сравнение состояния органов-мишеней и их связи с жировыми депо у лиц данных категорий представляет несомненный научный и практический интерес.

**Цель.** Оценить различными методами артериальную жесткость у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением с/без МС и ее связь с различными жировыми депо и другими метаболическими факторами.

**Материалы и методы.** 116 человек с абдоминальным ожирением 18–45 лет, из которых сформированы группы: с МЗАО – 46 человек 40 [34; 43] лет, 70 человек с метаболически нездоровым ожирением 40 [35; 44] лет – МС. Контрольную группу (КГ) составили 16 условно здоровых добровольцев без ожирения 32 [27; 35] лет ( $p < 0,01$ ). Всем исследуемым проведена оценка роста, массы тела, индекса массы тела, окружности талии. Определены липидный профиль, глюкоза, 2-часовой тест толерантности к глюкозе, инсулин, лептин, адипонектин, HOMA-IR. Выполнено суточное мониторирование артериального давления. Определены объемы подкожного, висцерального, периваскулярного, эпикардального жиров, отношение подкожного жира к висцеральному по данным компьютерной томографии. Артериальная жесткость определялась по данным CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), плече-лодыжечной скорости пульсовой волны – СПВпл (VaSera 1000), аортальной скорости пульсовой волны – СПВао (ультразвуковая система EnVisor).

**Результаты.** СПВао статистически значимо отличалась между группами ( $p < 0,01$ ). У лиц с МС –  $6,6 \pm 1,1$  м/с, в группах с МЗАО и КГ значения СПВао были  $4,3 \pm 0,9$  и  $5,5 \pm 1,0$  м/с соответственно. Достоверные отличия СПВпл получены только в группе с МС  $13,8 \pm 8,2$  м/с ( $p < 0,01$ ) по сравнению с СПВпл в КГ и группе с МЗАО  $10,98 \pm 1,2$  и  $12,3 \pm 3,8$  м/с соответственно. Индекс CAVI достоверно не отличался между группами. Выявлены достоверные взаимосвязи СПВао и СПВпл практически со всеми факторами МС. Наибольший коэффициент корреляции выявлен для СПВао с висцеральным ( $r = 0,55$ ;  $p \leq 0,01$ ) и эпикардальным ( $r = 0,45$ ;  $p \leq 0,01$ ) жирами. Определена тесная достоверная взаимосвязь СПВао с HOMA-IR ( $r = 0,42$ ;  $p \leq 0,01$ ). Результаты корреляционного анализа показывают более качественную взаимосвязь СПВао с маркерами МС, инсулинорезистентности, жировыми депо, чем СПВпл. По данным многофакторного регрессионного анализа основной вклад в формирование СПВао вносят индекс массы тела, систолическое артериальное давление и эпикардальный жир.

**Заключение.** Наиболее чувствительным к метаболическим факторам и объему жировых депо оказался показатель СПВао. Наличие достоверных отличий по ряду метаболических факторов риска и СПВао между группой контроля и МЗАО заставляет сомневаться в корректности термина «метаболически здоровое ожирение».

**Ключевые слова:** аортальная скорость пульсовой волны, плече-лодыжечная скорость пульсовой волны, жесткость аорты, ожирение, метаболический синдром, жировые депо, висцеральный жир, периваскулярный жир, периаортальный жир.

**Для цитирования:** Андреевская М.В., Железнова Е.А., Жернакова Ю.В. и др. Оценка взаимосвязи параметров артериальной жесткости с критериями метаболического синдрома и различными жировыми депо у пациентов с абдоминальным ожирением. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 55–62. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200530

## Impact of metabolic syndrome parameters and different fat depots on arterial stiffness in patients with abdominal obesity

[Original Article]

Marina V. Andreevskaia<sup>✉1</sup>, Ekaterina A. Zheleznova<sup>1</sup>, Juliya V. Zhernakova<sup>1,2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>, Merab A. Shariia<sup>1</sup>, Nataliia V. Blinova<sup>1</sup>, Alsu R. Zairova<sup>1</sup>, Marina O. Azimova<sup>1</sup>, Anatolii N. Rogozza<sup>1</sup>, Marina A. Saidova<sup>1</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉marineracrim@mail.ru

**For citation:** Andreevskaia M.V., Zheleznova E.A., Zhernakova J.V. et al. Impact of metabolic syndrome parameters and different fat depots on arterial stiffness in patients with abdominal obesity. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 55–62.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200530

**Abstract**

Overweight is closely associated with development of cardiovascular disorders. Currently, the terms "metabolically healthy abdominal obesity" (MHAO) and "metabolically unhealthy obesity", i.e., metabolic syndrome (MS) are stated. Comparison target organs status and their link with fat depots in persons of these categories is of important scientific and practical interest.

**Aim.** To assess arterial stiffness in young people with abdominal obesity with / without MS by various methods as well as its link with various fat stores and other metabolic factors.

**Materials and methods.** 116 people, 18- to 45-year-old, with abdominal obesity were divided into two groups: MHAO ( $n=46$ ), aged 40 [34; 43] years and MS ( $n=70$ ), aged 40 [35; 44] years. The control group (CG) included 16 conditionally healthy volunteers without obesity, aged 32 [27; 35] years ( $p < 0.01$ ). All subjects were assessed for height, body weight, body mass index, and waist circumference. Lipid profile, glucose, 2-hour glucose tolerance test, insulin, leptin, adiponectin, HOMA-IR were determined. 24-hour blood pressure monitoring was performed. Subcutaneous, visceral, perivascular, epicardial fat volumes and, the ratio of subcutaneous fat to visceral fat were determined by computed tomography. Arterial stiffness was determined according to CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), brachial-ankle pulse wave velocity – baPWV (VaSera 1000), aortic pulse wave velocity – aoPWV (EnVisor ultrasound system).

**Results.** aoPWV were significantly different between groups ( $p < 0.01$ ). In persons with MS:  $6.6 \pm 1.1$  m/s, in MHAO and CG groups:  $4.3 \pm 0.9$  m/s and  $5.5 \pm 1.0$  m/s, respectively. Significant differences in baPWV were found only in MS group  $13.8 \pm 8.2$  m/s ( $p < 0.01$ ) compared with CG and MHAO groups:  $10.98 \pm 1.2$  and  $12.3 \pm 3.8$  m/s, respectively. The CAVI index did not differ significantly between groups. There were reliable relationships between aoPWV and baPWV and almost all MS factors. The highest correlation coefficient was between aoPWV and visceral ( $r = 0.55$ ;  $p \leq 0.01$ ) and epicardial ( $r = 0.45$ ;  $p \leq 0.01$ ) fats. A close relationship between aoPWV and HOMA IR was revealed ( $r = 0.42$ ;  $p \leq 0.01$ ). Correlation analysis showed a higher quality relationship between aoPWV and MS markers, insulin resistance, and fat depots compared to baPWV. According to multivariate regression analysis, the main contribution to the formation of aoPWV is made by body mass index, systolic blood pressure, and epicardial fat.

**Conclusion.** The most sensitive to metabolic factors and the volume of fat depots was aoPWV indicator. Significant differences on some metabolic risk factors and aoPWV between the control group and MHAO raises doubts about the correctness of the term "metabolically healthy obesity".

**Key words:** aortic pulse wave velocity, brachial-ankle pulse wave velocity, aortic stiffness, obesity, metabolic syndrome, fat depots, visceral fat, perivascular fat, periaortic fat.

## Введение

Проблема ожирения остро стоит перед современным медицинским сообществом, приобретая глобальные масштабы [1–3]. Избыточная масса тела, сопровождаемая метаболическим синдромом (МС), и особенно у лиц молодого возраста, является предиктором сахарного диабета 2-го типа и тесно связана с развитием сердечно-сосудистой патологии в будущем [4].

МС характеризуется сочетанием сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, имеющих общую патогенетическую основу, в числе которых центральное ожирение, дислипидемия, повышение артериального давления (АД) и нарушение толерантности к глюкозе [5]. МС является глобальной проблемой для здоровья, связанной с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [3]. Ожирение приводит к изменению структуры, функции сердца и сосудов, манифестирующему в раннем возрасте [2].

Статус ожирения в исследованиях описывают, применяя термины «метаболически здоровое абдоминальное ожирение» (МЗАО) – не более одного критерия МС – и «метаболически нездоровое ожирение» (МНО) – имеющих 2 и более критерия МС [6–8]. Ряд исследований показал, что висцеральный жир более тесно связан с метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками, чем подкожная жировая ткань [9–11], данное жировое депо преобладает у лиц с МНО или МС [8, 12]. Исследования показали, что распределение жира является ключевым фактором, определяющим риски сердечно-сосудистых осложнений [7].

Влияние различных метаболических и гемодинамических факторов МС на состояние артерий оценивалось во многих клинических исследованиях [8, 10, 13–15]. В ряде исследований наблюдалась связь между наличием МС и прогрессированием артериальной жесткости аорты и других крупных артерий [16–18]. В популяционном исследовании M. Safar и соавт. [19] продемонстрировано влияние количества критериев МС на так называемый «артериальный возраст». Доказана тесная зависимость жесткости аорты от возраста [20]. При этом ожирение может провоцировать преждевременное старение сосудов. Повышенная жесткость артерий наблюдается в более раннем возрасте у пациентов с ожирением [21, 22].

Скорость пульсовой волны (СПВ) как показатель жесткости аорты входит в число основных тестов при диагностике артериальной гипертензии (АГ) [23] и является дополнительным критерием при определении МС [5]. В исследованиях неоднократно доказана роль аортальной СПВ в качестве сильного независимого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [24, 25]. «Золотым стандартом» измерения жесткости аорты признана каротидно-фemorальная СПВ – кфСПВ (класс I; уровень доказательности A) [26]. L. Soukup и соавт. [27] признают наряду с кфСПВ «золотым стандартом» также и СПВ в аорте (СПВао), измеренную с использованием визуализирующего ультразвукового метода исследования. К преимуществам метода относят возможность измерения СПВ не только в сосудах, прилежащих близко к поверхности тела, но и конкретно в самой аорте, что особенно актуально у лиц с ожирением и МС. Измеряемые показатели могут зависеть от АД и частоты сердечных сокращений [28, 29], в связи с этим японскими исследователями T. Yambe и соавт. предложен плече-лодыжечный способ измерения СПВ и оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI), определяющего артериальную жесткость независимо от АД на момент проведения измерения [30].

В данном исследовании оценено влияние метаболических факторов на жесткость аорты, измеренную различными способами, у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением (АО) в зависимости от наличия МС

**Цель исследования** – оценить различными методами артериальную жесткость у лиц молодого возраста с АО с/без МС и ее связь с жировыми депо (периваскулярным, висцеральным, подкожным, эпикардиальным) и другими метаболическими факторами.

## Материалы и методы

Набор пациентов проведен на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период с 2017–2020 гг. Для исследования последовательно отобраны 116 лиц в возрасте от 18–45 лет с АО (окружность талии – ОТ>94 см у мужчин и ОТ>80 у женщин). По результатам скрининга обследуемые распределены на 2 группы с учетом критериев МС [5]: 1-я (n=46) с так называемым МЗАО – лица с АО и не более чем одним критерием МС; 2-я – лица с МС (n=70). Из 16 условно здоровых лиц в возрасте от 18–45 лет сформирована контрольная группа – 0.

Критериями исключения из исследования стали тяжелые структурные приобретенные и врожденные поражения сердца, онкологические заболевания, сахарный диабет 1 и 2-го типа, установленный диагноз вторичной АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко–Кушинга, тиреотоксикоз и др.), тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы), клинически значимые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,75, креатинин крови выше 130 ммоль/л, протеинурия), беременность и период лактации, нарушения ритма сердца (постоянная форма мерцательной аритмии, брадикардия), хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадия, острая и хроническая сердечная недостаточность (I–IV функциональный класс по NYHA), нестабильность массы тела (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 мес или участие в программах по его снижению), воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний), любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (протокол от 25.12.2017 №232). Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Антропометрические измерения и лабораторная диагностика

Обследование пациентов проводилось в утренние часы натощак. 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. ОТ определялась на уровне середины расстояния между нижним краем ребер и верхней линией гребня подвздошной кости с точностью до 0,1 см.

Забор крови осуществлялся из вены натощак после 12 ч голодания. Проводилась оценка липидного профиля (общего холестерина – ХС, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, триглицеридов – ТГ), метаболических показателей (глюкоза, инсулин, лептин, адипонектин), расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Двухчасовой тест толерантности к глюкозе осуществлялся по стандартной методике с забором крови из пальца.

Лабораторные методы строго стандартизованы и выполнены в клинической и иммунобиохимической лабораториях ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

## Инструментальная диагностика

Исследования проводились в течение 24 ч после забора крови. Для постановки диагноза АГ всем обследованным выполнялось суточное мониторирование АД (BPLab). При изолированной систолической и диастолической гипертензии для постановки диагноза АГ учитывались данные центрального аортального давления по результатам SphygmoCor (AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия). В статье представлены результаты среднесуточных показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), среднего АД, среднего пульсового АД.

### Оценка жесткости магистральных артерий

Жесткость магистральных артерий оценивалась при помощи аппарата VaSera 1000 (Fukuda Denshi, Япония). Показатель плече-лодыжечной скорости (СПВл) распространения волны по артериям эластического и, частично, мышечно-эластического типов рассчитывали согласно ранее описанной методике [31].

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса САВИ для правой и левой стороны прибором производилось автоматически. Рассчитывалось среднее значение, которое обозначено в работе САВИ.

### Оценка региональной жесткости нисходящего отдела аорты

Определение СПВ в нисходящем отделе аорты (грудной и брюшной отделы) проводилось при помощи ультразвукового метода на аппарате EnVisor (Philips) с использованием мультиспирального датчика (3–5 МГц) согласно ранее описанной методике [32].

Запись спектра доплеровского сдвига частот (СДСЧ) в нисходящем отделе аорты из супрастернального доступа и в брюшном отделе аорты на нужном уровне проводилась последовательно на фоне синхронизации с ЭКГ в нескольких сердечных циклах. Время распространения пульсовой волны (Т) определялось показателем средней временных отрезков (от зубца Q ЭКГ до начала СДСЧ), измеренных в брюшном отделе аорты, за вычетом средней временных отрезков (от зубца Q ЭКГ до начала СДСЧ), измеренных в нисходящем отделе аорты. Проводился замер расстояния между яремной вырезкой и зоной локации датчика в проекции брюшной аорты (S), скорректированный на толщину от поверхности датчика до локализации стробируемого объема с учетом фактического отклонения. СПВ в нисходящем отделе аорты (СПВао) определялось отношением S на Т.

### Определение объема жира

Определение объема жировой ткани методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) проводилось всем больным, включенным в исследование, на компьютерном томографе с 320 рядами детекторов (Aquilion One Vision Edition, Toshiba, Япония). Сила тока на трубе – 200–300 мА, напряжение тока – 120 кВ. Исследование выполнялось при проспективной кардиосинхронизации согласно стандартному протоколу. Изображения грудной полости МСКТ восстановлены как 5-миллиметровые неперекрывающиеся срезы. Объем периаортального [33] жира измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани. Ширина окна по шкале Хаунсфилда (Hounsfield) для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 единиц Hounsfield – HU (оконный центр -90 HU). Грудной отдел аорты определялся от окончания дуги аорты и до места вхождения аорты в диафрагму. Отдельно в каждом срезе контуры мягких тканей, непосредственно прилегающих к грудной аорте на расстоянии 1,5–2 см, отслеживались вручную. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата в миллилитрах. Объем эпикардального жира [34] измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани. Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 единиц HU (оконный центр -90 HU). Верхней границей сердца для определения эпикардального жира принимался корень аорты. Нижней границей – верхушка сердца. Отдельно в каждом срезе вручную отслеживались контуры парietального листка перикарда. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата в миллилитрах. Объем висцерального и подкожного жира измерялся по стандартному протоколу в срезе толщиной 8 мм на уровне I–II поясничного позвонка при помощи автоматизированного приложения Fat measure. Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150

до -30 единиц HU (оконный центр -90 HU). Мышечный слой передней брюшной стенки, отделяющий висцеральную и подкожную жировую ткань, отслеживался вручную. Результат представлен в см<sup>2</sup>.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Для выявления статистически значимых различий между группами по категориальным признакам анализировались соответствующие таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Непрерывные показатели представлены с помощью среднего и стандартного отклонения в случае, если во всех 3 группах гипотеза о нормальном распределении не отвергнута, и с помощью медианы и интерквартильного размаха в случае, если хотя бы в одной группе гипотеза о нормальном распределении отвергнута. Гипотеза о нормальном распределении показателя проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка на уровне значимости 0,01. Группы сравнивались между собой на наличие статистически значимых различий с использованием критерия Краскела–Уоллиса для непараметрического случая и с применением однофакторного дисперсионного анализа для случая нормального распределения у показателя. В случае если выявлены статистически значимые различия между группами, применялись апостериорные критерии для попарных сравнений показателей между группами: критерий Тьюки для параметрического случая и критерий Данна для непараметрического. С целью выявления корреляционной связи между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты

Клиническая характеристика обследуемых представлена в табл. 1. Лица, включенные в контрольную группу, достоверно моложе обследуемых с АО (медиана 32 года [27; 35]). Группы с МС и с МЗАО сопоставимы по возрасту ( $p=0,74$ ). Медиана возраста группы МС составила 40 лет [35; 44], группы МЗАО – 40 [34; 43] соответственно.

Среди группы с МС мужчин было больше в 4,4 раза, чем женщин. В группе МЗАО число женщин превышало число мужчин в 1,7 раза (доля мужчин – 37,0%). По числу курящих лиц группы достоверно не отличались друг от друга ( $p=0,22$ ).

Результаты антропометрических показателей ожирения (ОТ, ОТ/ОБ – окружность бедер) достоверно увеличивались от группы к группе, что сопровождалось ухудшением метаболического фенотипа ( $p<0,01$ ). Аналогичная тенденция отмечалась по показателю индекс массы тела (ИМТ), однако достоверного отличия между группами МЗАО и МС по ИМТ не получено ( $p=0,18$ ).

АГ как единственный дополнительный фактор риска у лиц с МЗАО наблюдался в 17,4%. Повышение уровня ЛПНП – в 39,1%, ТГ – в 8,7% случаев. Снижение ЛПВП в качестве единственного дополнительного фактора риска наблюдалось в 23,9% случаев, и гипергликемия натощак встречалась в 6,5%.

В группе с МС самым распространенным дополнительным фактором являлась АГ (в 78,6% случаев). Повышение ЛПНП наблюдалось у 75,7% обследуемых. Гипергликемия натощак встречалась в 3 раза чаще (в 20,0% случаев), чем у лиц с МЗАО. Тем не менее нарушение толерантности к глюкозе присутствовало только у 5,7% лиц с МС.

В обследуемых группах по данным МСКТ проведена оценка распределения жировой ткани (табл. 2). Достоверное увеличение висцерального жира (от 50,3 см<sup>2</sup> в группе контроля до 208,8 см<sup>2</sup> в группе с МС) сопровождалось ростом объема и других жировых депо: эпикардального (с 41,7 см<sup>3</sup> в группе здоровых добровольцев до 114,4 см<sup>3</sup> в группе МС); периаортального (с 6,5 см<sup>3</sup> в группе здоровых добровольцев до 20,5 см<sup>3</sup> в группе МС). Площадь подкожного жира достоверно не различалась между группами МЗАО и МС ( $p=0,99$ ), в отличие от отношения подкожного жира к висцеральному,

**Таблица 1. Клиническая характеристика групп**  
**Table 1. Clinical characteristics of groups**

Параметры	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	p
n	16	46	70	
Возраст, лет	32 [27; 35]	40 [34; 43]	40 [35; 44]	$p_1=0,01$ $p_2=0,74$ $p_3<0,01$
Мужчины, n (%)	7 (43,8)	17 (37,0)	57 (81,4)	<0,01
Курение, n (%)	4 (25,0)	23 (50,0)	30 (42,9)	0,22
ОТ, см	75,7±12,1	100,0±12,2	109,6±12,6	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Отношение ОТ/ОБ	0,79±0,08	0,91±0,10	0,98±0,10	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ИМТ	23,4±3,43	31,2±4,84	32,7±5,0	$p_1<0,01$ $p_2=0,18$ $p_3<0,01$
Наличие АГ, n (%)	0 (0,0)	8 (17,4)	55 (78,6)	<0,01
САД, мм рт. ст.	115,9± 9,7	117,2±10,5	133,9±15,3	$p_1=0,96$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ДАД, мм рт. ст.	71,5±5,5	73,5±10,4	84,5±10,6	$p_1=0,73$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Среднее АД, мм рт. ст.	109,7±14,4	124,3±14,6	138,4±17,3	$p_1=0,03$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Пульсовое АД, мм рт. ст.	45,9±8,16	43,5±7,9	49,4±9,0	$p_1=0,37$ $p_2<0,01$ $p_3=0,64$
Повышение уровня ТГ, n (%)	0 (0)	4 (8,7)	40 (57,1)	<0,01
ТГ, ммоль/л	0,69 [0,58; 0,92]	1,21 [0,94; 1,48]	1,98 [1,32; 2,56]	$p_1=0,04$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Снижение уровня ЛПВП, n (%)	0 (0,0)	11 (23,9)	33 (47,1)	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,8]	1,3 [1,1; 1,5]	1,02 [0,9; 1,2]	$p_1=0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Повышение уровня ЛПНП, n (%)	0 (0)	18 (39,1)	53 (75,7)	$p_1<0,01$ $p_3<0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,7	3,0±0,7	3,62±1,0	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,7)	0,16
Гипергликемия натощак, n (%)	0 (0,0)	3 (6,5)	14 (20,0)	0,03
Глюкоза плазмы крови, ммол/л	5,06±0,60	5,24±0,43	5,53±0,61	$p_1=0,85$ $p_2=0,02$ $p_3=0,04$
НОМА-IR	1,1±0,50	2,6±1,8	3,4±2,8	$p_1<0,01$ $p_2=0,08$ $p_3<0,01$
Инсулин, мкЕд/мл	4,8±2,1	10,9±7,2	13,3±9,8	$p_1<0,01$ $p_2=0,23$ $p_3<0,01$

**Примечание.** Здесь и далее в табл. 2, 3:  $p_1$  – значимость различий между 0 и 1-й группами;  $p_2$  – значимость различий между 1 и 2-й группами;  $p_3$  – значимость различий между 0 и 2-й группами. Показатели давления представлены по результатам суточного мониторинга АД.

**Note.** Here and further in the table 2, 3:  $p_1$  – significance of differences between groups 0 and 1;  $p_2$  – significance of differences between groups 1 and 2;  $p_3$  – significance of differences between groups 0 and 2. Pressure indicators are presented as results of daily blood pressure monitoring.

**Таблица 2. Распределение жировой ткани у лиц с АО в зависимости от наличия МС****Table 2. Distribution of adipose tissue in individuals with abdominal obesity (AO) depending on the presence of metabolic syndrome (MS)**

Параметры	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	p
Эпикардиальный жир, см <sup>3</sup>	41,7 [28,5; 3,0]	87,3 [65,1; 117,4]	114,4 [72,4; 160,2]	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01
Периаортальный жир, см <sup>3</sup>	6,5 [4,7; 9,7]	13,7 [8,3; 23,8]	20,5 [13,6; 30,1]	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01
Висцеральный жир, см <sup>2</sup>	50,3 [34,6; 79,3]	124,5 [82,9; 197,4]	208,8 [144,8; 250,7]	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> =0,02 p <sub>3</sub> <0,01
Подкожный жир, см <sup>2</sup>	129,7±58,5	297,7±89,0	300,1±99,2	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> =0,99 p <sub>3</sub> <0,01
Отношение подкожного жира к висцеральному	2,2 [1,3; 3,5]	2,4 [1,6; 3,5]	1,4 [1,0; 2,1]	p <sub>1</sub> =1,0 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> =0,06

**Таблица 3. Показатели жесткости и состояния сосудистой стенки у лиц с АО в зависимости от наличия МС****Table 3. Indicators of rigidity and state of the vascular wall in persons with AO, depending on the presence of MS**

Параметры	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	p
СПВао, м/с	4,3±0,9	5,5±1,0	6,6±1,1	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01
СПВпл, м/с	10,98±1,2	12,3±3,8	13,8±8,2	p <sub>1</sub> =0,14 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01
CAVI, м/с	5,8±1,7	6,4±0,8	6,7±0,9	p <sub>1</sub> =0,76 p <sub>2</sub> =0,20 p <sub>3</sub> =0,20

которое достоверно уменьшалось с 2,4 [1,6; 3,5] до 1,4 [1,0; 2,1] и, по-видимому, определяло метаболический фенотип.

Регионарная жесткость оценивалась по результатам ультразвукового исследования нисходящего отдела аорты. СПВао достоверно ( $p<0,01$ ) отличалась между обследуемыми группами (табл. 3). Максимальная СПВ выявлена в группе МС (6,6±1,1 м/с). В группе МЗАО – 5,5±1,0 м/с соответственно, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p<0,01$ ).

Магистральная жесткость представлена результатами оценки СПВ в плече-лодыжечном сегменте. Несмотря на достоверные отличия СВПао между группами, СПВпл между КГ и МЗАО достоверно не отличались ( $p=0,14$ ) и составили 10,98±1,2 и 12,3±3,8 м/с соответственно. Однако СПВпл в группе с МС достоверно больше, чем в других группах 13,8±8,2 м/с ( $p<0,01$ ).

С целью определения корреляционных связей СПВао и СПВпл с некоторыми антропометрическими, метаболическими параметрами, жировыми депо использованы общие по выборке показатели ( $n=132$ ); табл. 4. При анализе выявлены достоверные взаимосвязи СПВао и СПВпл со всеми компонентами МС (ОТ, АД, ТГ, ЛПВП, глюкозы плазмы натощак), кроме ЛПНП. Также обнаружены тесные взаимосвязи СПВао с различными жировыми депо. Наибольший коэффициент корреляции выявлен с висцеральным ( $r=0,55$ ;  $p<0,01$ ) и эпикардиальным ( $r=0,45$ ;  $p<0,01$ ) жировыми депо. Зафиксирована тесная достоверная взаимосвязь СПВао с маркером инсулинорезистентности НОМА-IR ( $r=0,42$ ;  $p<0,01$ ). СПВао в отличие от СПВпл достоверно коррелировала с ИМТ ( $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ) и подкожным жиром ( $r=0,34$ ;  $p<0,01$ ). Результаты корреляционного анализа показывают более тесную взаимосвязь СПВао с маркерами МС, инсулинорезистентности и жировыми депо, чем СПВпл.

Для оценки связи метаболических факторов и жировых депо с показателем СПВао проведен многофакторный регрессионный анализ (табл. 5). Модель включала возраст, ИМТ, САД, висцеральный, периаортальный, эпикардиальный жиры, от-

ношение подкожного жира к висцеральному. В результате поэтапной регрессии обнаружено, что наиболее статистически значимая ассоциация СПВао выявлена с ИМТ, САД и эпикардиальным жиром. Оценивалась возможность замены ИМТ на показатели ОТ, отношение ОТ/ОБ, масса тела. Однако модель с ИМТ имела наилучшую прогностическую значимость. Замена эпикардиального жира на иные жировые депо также ухудшала прогностическую значимость модели. В связи с чем указанная ранее комбинация 3 факторов имеет наилучшую прогностическую способность для СПВао.

### Обсуждение

В нашем исследовании получены достоверные различия показателей жесткости артериальной стенки в группах здоровых добровольцев, лиц с МЗАО и МС. При этом по показателю СПВао достоверные различия наблюдались во всех 3 исследуемых группах – контрольной (4,3±0,9 м/с), МЗАО (5,5±1,0 м/с) и МС (6,6±1,1 м/с),  $p<0,01$  между всеми исследуемыми группами, тогда как показатель СПВпл достоверно отличался только между лицами из контрольной группы 10,98±1,2 м/с и пациентами с МС 13,8±8,2 м/с ( $p<0,01$ ). Не получено статистически значимого различия между исследуемыми подгруппами по показателю CAVI.

Ряд исследователей признают сопоставимость СПВао, измеренную при помощи ультразвукового метода, с кфСПВ [27]. J. Calabia и соавт. показали надежность и воспроизводимость данной методики в сравнении с «золотым стандартом» [35]. В ранее проведенном нами исследовании [20] СПВао продемонстрировала значимую корреляционную связь с показателем кфСПВ ( $r=0,85$ ;  $p<0,0001$ ). СПВао оценивает прохождение пульсовой волны именно по сосуду эластического типа – аорте, отражает истинную жесткость аорты. Тогда как в значение показателя СПВпл вносит вклад прохождение волны и по сосудам мышечного типа. Значимые различия показателя СПВао между здоровыми

**Таблица 4. Корреляционные связи между СПВао и СПВпл с некоторыми антропометрическими, метаболическими параметрами и жировыми депо**

**Table 4. Correlation relationships between aortic pulse wave velocity (aoPWV) and brachial-ankle pulse wave velocity with some anthropometric, metabolic parameters and fat depots**

Параметр	СПВпл, м/с	СПВао, м/с
Возраст, лет	0,27*	0,28*
Рост, см	0,31*	0,33*
Масса тела, кг	0,27*	0,55*
ОТ, см	0,38*	0,57*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,12	0,52*
САД, мм рт. ст.	0,53*	0,49*
ДАД, мм рт. ст.	0,62*	0,46*
Среднее АД, мм рт. ст.	0,63*	0,49*
Объем эпикардального жира, см <sup>3</sup>	0,27*	0,45*
Объем периаортального жира, см <sup>3</sup>	0,37*	0,4*
Площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	0,38*	0,55*
Площадь подкожного жира, см <sup>2</sup>	0,16	0,34*
Отношение подкожного жира к висцеральному	-0,27*	-0,32*
ТГ, ммоль/л	0,34*	0,47*
ЛПВП, ммоль/л	-0,24*	-0,46*
ЛПНП, ммоль/л	0,04	0,15
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	0,19**	0,18**
Инсулин, мкЕд/мл	0,25*	0,39*
Индекс НОМА-IR	0,28*	0,42*

\*Отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции со значением  $p \leq 0,01$ ; \*\*отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции со значением  $p \leq 0,05$ .

\*Statistically significant correlation coefficients with  $p \leq 0,01$ ; \*\*statistically significant correlation coefficients with  $p \leq 0,05$ .

**Таблица 5. Результат многофакторного регрессионного анализа связи СПВао с некоторыми антропометрическими, метаболическими параметрами и жировыми депо**

**Table 5. Result of multivariate regression analysis of the relationship between aoPWV and some anthropometric, metabolic parameters and fat depots**

Фактор	$\beta$ -Коэффициент	Коэффициент регрессии	$p$
Константа		-0,639	0,2670
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,014	0,061	0,0005
САД, мм рт. ст.	0,002	0,026	<0,0001
Эпикардальный жир, см <sup>3</sup>	0,001	0,006	0,0007
Коэффициент детерминации R <sup>2</sup> скорректированный		42,7%	

лицами и лицами с так называемым МЗАО говорят о том, что на структуру аортальной стенки у пациентов с МЗАО оказывают влияние увеличенные системные и локальные жировые депо. Как известно, СПВао – возрастзависимый показатель [20, 36], поэтому достоверные отличия возраста лиц в контрольной группе могло повлиять на различия в значениях СПВао между группами. При этом показатель СПВпл также коррелирует с возрастом по данным исследований [37, 38], однако по СПВпл достоверные отличия между группами с МЗАО и МС не наблюдались. Также при анализе взаимосвязей артериальной жесткости и возраста у всех исследуемых лиц получен низкий коэффициент корреляции ( $r=0,27$ ;  $p < 0,01$  для СПВпл и  $r=0,28$ ;  $p < 0,01$  для СПВао) по обоим показателям, что позволяет предполагать более сильное влияние на изменение жесткости сосудистой стенки факторов МС по сравнению с возрастом.

В многоцентровом проспективном многолетнем исследовании J. Torocsiána и соавт. [18] в числе прочих задач изучалось влияние компонентов МС на показатели кфСПВ и САVI. Скорректированные по возрасту и полу показатели кфСПВ выше у пациентов с МС в сравнении с лицами без МС ( $9,57 \pm 0,06$  м/с против  $8,65 \pm 0,10$  м/с;  $p < 0,001$ ), по показателю САVI в этих группах сравнения отличия не получены ( $8,34 \pm 0,03$  против  $8,29 \pm 0,04$ ;  $p = 0,40$ ). Продемонстрировано, что все компоненты

МС оказывали достоверное влияние на кфСПВ, тогда как на САVI оказывали влияние только 2 компонента МС.

Данные о влиянии метаболических факторов на СПВпл неоднозначны. Так, в работе N. Naraguchi и соавт. [39] получены разные результаты в зависимости от пола исследуемых – достоверные различия плСПВ выявлены у женщин с МЗАО и нормальной массой тела, при этом у лиц мужского пола с МЗАО и без него не получено достоверных отличий по этому показателю.

Наши данные находят подтверждение в исследовании H. Lee и соавт. [40], где многофакторный анализ показал, что увеличение числа метаболических факторов риска в группе лиц с МС на один связано с 2-кратным увеличением СПВпл, кроме того, этот показатель артериальной жесткости достоверно возрастал в группе с МС по сравнению с группой лиц с МЗАО. Так же, как и в нашем исследовании, в этой работе не выявлено достоверных отличий между СПВпл у лиц с МЗАО и у лиц с нормальной массой тела. Авторы резюмируют, что лица с МС подвержены большему риску кардиометаболических нарушений в сравнении с МЗАО.

Анализируя полученные в нашем исследовании корреляционные зависимости, очевидно, что СПВао имеет более тесную достоверную связь по сравнению с СПВпл со всеми жировыми депо: висцеральным ( $r=0,55$ ;  $p < 0,01$  против  $r=0,38$ ;

$p < 0,01$ ), подкожным ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$  против  $r = 0,16$ , недостоверно – НД), эпикардиальным ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$  против  $r = 0,27$ ;  $p < 0,01$ ), периаортальным ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$  против  $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ) и ИМТ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$  против  $r = 0,12$ , НД).

В литературе представлены данные о связи различных жировых депо с артериальной жесткостью [14, 41, 42]. Исследователи М. Сапера и соавт. [14] провели методическое исследование влияния способа измерения расстояния пройденной пульсовой волны, входящее в формулу расчета СПВ у пациентов с ожирением на значение аортальной жесткости. В нашей работе СПВ измерялась визуализирующим ультразвуковым методом с измерением упомянутой дистанции над поверхностью тела [20] и также с введением ряда методических поправок, что обуславливает более точный расчет СПВ. В исследовании М. Сапера и соавт. [14] получены достоверные корреляции СПВ с подкожным жировым депо, но более тесная корреляция отмечалась с висцеральным жировым депо, ИМТ и ОТ, что подчеркивает роль центрального АО в формировании аортальной жесткости и как следствие – повышенного сердечно-сосудистого риска.

Многофакторный регрессионный анализ в нашем исследовании показал, что основной вклад в формирование аортальной жесткости (СПВ) вносят ИМТ, САД и эпикардиальный жир. Полученная модель демонстрирует, что объем именно эпикардиального жира имеет оптимальную прогностическую ценность для СПВ по сравнению с остальными жировыми депо.

В более ранних исследованиях также показано влияние эпикардиального жира на факторы сердечно-сосудистого риска. В работе R. Nomsí и соавт. [43] выявили значимую связь между объемом эпикардиального жира и СПВ. Механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, могут иметь воспалительную и метаболическую природу [44, 45]. В норме эпикардиальная жировая ткань служит физиологическим источником энергии и оказывает благотворное воздействие через адипокины – гормоны жировой ткани, которые считаются антиатерогенными

и противовоспалительными [45]. При существенном увеличении объема эпикардиальной жировой ткани эти эффекты могут неблагоприятно изменить ее метаболическую активность – наблюдается повышенная резистентность к инсулину, которая также связана с большим содержанием висцерального жира [46, 47]. Инсулинорезистентность способствует понижению продукции эндотелием оксида азота, обладающего антиатерогенными, антиоксидантными свойствами, провоцирует атерогенные свойства инсулина, стимулирующего митогенактивированную протеинкиназу, в результате чего происходят рост и пролиферация эндотелиальных клеток, пролиферация гладкомышечных клеток и продукция коллагена, что лежит в основе повреждения артериальной стенки, увеличения ее жесткости и ремоделирования сосудов [48]. Данные нашего исследования также подтверждают связь показателя аортальной жесткости СПВ и уровня инсулина ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ), параметра резистентности к инсулину НОМА-IR ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$ ), более сильную в сравнении с корреляционными связями этих метаболических факторов и СПВ.

Таким образом, среди показателей артериальной жесткости наиболее чувствительным к метаболическим факторам и объему жировых депо оказался показатель СПВ – значимо повышенный уже в группе с МЗАО и имеющий более сильную взаимосвязь с жировыми депо и компонентами МС. Наличие достоверных отличий по ряду метаболических факторов риска (среднее АД, ТГ, ХС ЛПВП, инсулин, НОМА-IR), а также по показателю регионарной жесткости аорты (СПВ), независимо предиктору сердечно-сосудистых событий, между группой контроля и МЗАО заставляет сомневаться в корректности термина «метаболически здоровое ожирение».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M et al. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. *Curr Opin Res* 2019; 8 (4): 458–47. DOI: 10.1007/s13679-019-00359-9
- Ruiz LD, Zuelch ML, Dimitratos SM et al. Adolescent Obesity: Diet Quality, Psychosocial Health, and Cardiometabolic Risk Factors. *Nutrients* 2019; 23; 12 (1): 43. DOI: 10.3390/nu12010043
- Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* 2019; 92: 71–81. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.005
- Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S et al. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: a systematic review. *Int J Obes* 2010; 34: 18–28. DOI: 10.1038/ijo.2009.61
- Kaur J et al. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162. DOI: 10.1155/2014/943162
- Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. и др. Жесткость сосудистой стенки у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением и ее связь с разными жировыми депо. *Системные гипертензии*. 2018; 15 (4): 76–82. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180131 [Zheleznova E.A., Zernakova J.V., Chazova I.E. et al. Communication of subcutaneous, visceral, periaortic, epicardial fat and metabolic parameters with arterial stiffness in young people with abdominal obesity. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 76–82. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180131 (in Russian).]
- Ahima RS, Lazar MA et al. Physiology. The health risk of obesity better metrics imperative. *Science*. 2013; 341: 856–8. DOI: 10.1126/science.1241244
- Piché M-E, Poirier P, Lemieux I et al. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61 (2): 103–13. DOI: 10.1007/s00125-018-06.004
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
- Bouchi R, Takeuchi T, Akihisa M et al. High visceral fat with low subcutaneous fat accumulation as a determinant of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 136. DOI: 10.1186/s12933-015-0302-4
- Kaess BM, Pedley A, Massaro JM et al. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia* 2012; 55: 2622–30. DOI: 10.1007/s00125-012-2639-5
- Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестн.* 2014; 1: 3–57. [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zernakova J.V. et al. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s arterial'noi gipertoniiei s metabolicheskimi narusheniami. *Kardiologicheskii vestn.* 2014; 1: 3–57 (in Russian).]
- Arner P, Bäckdahl J, Hemmingsson P et al. Regional variations in the relationship between arterial stiffness and adipocyte volume or number in obese subjects. *Int J Obes* 2015; 39: 222–7. DOI: 10.1038/ijo.2014.118
- Canepa M, Alghatrif M, Pestelli G et al. Impact of Central Obesity on the Estimation of Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity. *Am J Hypertens* 2014; 27 (9): 1209–17. DOI: 10.1093/ajjh/hpu038
- Orr JS, Gentile CL, Davy BM et al. Large artery stiffening with weight gain in humans: role of visceral fat accumulation. *Hypertension* 2008; 51: 1519–24. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112946
- Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003; 107: 2089–95. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065222.34933.FC
- Scuteri A, Najjar SS, Orr M et al. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J* 2010; 31: 602–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp491
- Topouchiana J, Labat C, Gautier S et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens* 2018 36: 824–33. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001631
- Safar ME, Thomas F, Blacher J et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 72–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.05
- Андреевская М.В., Порога А.Н., Саидова М.А., Чихладзе Н.М. Определение скорости пульсовой волны в аорте с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиологический вестн.* 2014; 3: 75–83. [Andreevskaia M.V., Rogoza A.N., Saidova M.A., Chikhladze N.M. Opređenje skorosti pul'sovoi volny v aorte s ispol'zovaniem metoda ul'trazvukovogo dupleksnogo skanirovaniia. *Kardiologicheskii vestn.* 2014; 3: 75–83 (in Russian).]
- Shah AS, El Ghormli L, Gidding SS et al. Prevalence of arterial stiffness in adolescents with type 2 diabetes in the TODAY cohort: Relationships to glycemic control and other risk factors. *J Diabetes Complications* 2018; 32 (8): 740–5. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.05.013
- García-Espinoza V, Bia D, Castro J et al. Peripheral and Central Aortic Pressure, Wave-Derived Reflection Parameters, Local and Regional Arterial Stiffness and Structural Parameters in Children and Adolescents: Impact of Body Mass Index. *Variations High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018; 25 (3): 267–80. DOI: 10.1007/s40292-018-0264-1
- Чазова И.Е. и др. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2019. *Системные гипертензии*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E. et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 636–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254

26. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
27. Soukup L, Hruskova J, Jurak P et al. Comparison of noninvasive pulse transit time determined from Doppler aortic flow and multichannel bioimpedance plethysmography. *Med Biol Eng Comput* 2019; 57 (5): 1151–8. DOI: 10.1007/s11517-018-01948-x
28. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66: 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033
29. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Latino-Alonso M et al. MARK group. The association between the cardio ankle vascular index and other parameters of vascular structure and function in Caucasian adults: the MARK study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 901–11. DOI: 10.5551/jat.28035
30. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother* 2004; 58 (1): 95–8. DOI: 10.2147/VHRM.S179366
31. Pогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. М.: Атмосфера, 2008. [Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Chikhladze N.M. et al. *Sovremennye metody otsenki sostoiania sodosudov u bol'nykh arterial'noi gipertoniiei*. Moscow: Atmosfera, 2008 (in Russian).]
32. Андреевская М.В., Чихладзе Н.М., Саидова М.А. Возможности ультразвуковых методов оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009; 2: 91–7. [Andreevskaya M.V., Chikhladze N.M., Saidova M.A. *Aortic Stiffness Ultrasound Assessment in Cardiovascular Pathology. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2009; 2: 91–7 (in Russian).]
33. Britton KA et al. Prevalence, Distribution, and Risk Factor Correlates of High Thoracic Periaortic Fat in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2012; 1 (6): e004200. DOI: 10.1161/JAHA.112.004200
34. Sarin S, Wenger C, Marwaha A et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2008; 102 (6): 767–71. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.058
35. Calabia J, Torguet P, Garcia M et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: Agreement with the Complior method. *Cardiovascular Ultrasound* 2011; 9 (1). DOI: 10.1186/1476-7120-9-13
36. Boutouyrie P et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2338–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq165
37. Miyai N, Utsumi M, Gowa Y. Age-specific nomogram of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese adolescents. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35 (2): 95–101. DOI: 10.3109/10641963.2012.690473
38. Ninomiya T, Tomiyama H. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension* 2017; 69 (6): 1045–52. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097
39. Haraguchi N, Koyama T, Kuriyama N et al. Assessment of anthropometric indices other than BMI to evaluate arterial stiffness. *Hypertens Res* 2019; 42 (10): 1599–605. DOI: 10.1038/s41440-019-0264-0
40. Lee HJ, Kim HL, Chung J et al. Interaction of Metabolic Health and Obesity on Subclinical Target Organ Damage. *Metab Syndr Relat Disord* 2018; 16 (1): 46–53. DOI: 10.1089/met.2017.0078
41. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. Ультразвуковая оценка абдоминальной висцеральной жировой ткани как инструмент стратификации ожирения в отношении высокого кардиометаболического риска. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 70–5. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180150 [Druzhilov M.A., Druzhilova O.Yu., Kuznetsova T.Yu. *Abdominal visceral adipose tissue ultrasound assessment as a tool in predicting of high cardiometabolic risk obesity*. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 70–5. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180150 (in Russian).]
42. Hacıhamdioğlu B, Öçal G, Berberoğlu M et al. Preperitoneal fat tissue may be associated with arterial stiffness in obese adolescents. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40 (5): 871–6. DOI: 10.1016/j.ultras-medbio.2013.11.014
43. Homsí R, Thomas D, Gieseke J et al. Epicardial Fat Volume and Aortic Stiffness in Healthy Individuals: A Quantitative Cardiac Magnetic Resonance Study. *Rofo* 2016; 188 (9): 853–8. DOI: 10.1055/s-0042-110098
44. Kim BJ, Kim BS, Kang JH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2234–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.013
45. Park HE, Choi SY, Kim HS et al. Epicardial fat reflects arterial stiffness: assessment using 256-slice multidetector coronary computed tomography and cardio-ankle vascular index. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 570–6. DOI: 10.5551/jat.12484
46. Fitzgibbons TP, Czech MP et al. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000582. DOI: 10.1161/JAHA.113.000582
47. Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K et al. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology* 2003; 54: 551–9. DOI: 10.1177/00031970305400504
48. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 10 (II): 116–22. [Demidova T.Yu., Zenina S.G. *Role of insulin resistance in the development of diabetes and other conditions*. *Sovremennye vozmozhnosti korrrektsii*. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2019; 10 (II): 116–22 (in Russian).]

## Информация об авторе / Information about the authors

**Андреевская Марина Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marineracrim@mail.ru

**Железнова Екатерина Александровна** – преподаватель каф. кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

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

**Шария Мераб Арчилович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: mershar@yandex.ru

**Блинова Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Зайрова Алсу Рафхатовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: zairova.alsu@rambler.ru

**Азимова Марина Олеговна** – аспирант отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinaazimovaa@gmail.com

**Рогоза Анатолий Николаевич** – д-р биол. наук, проф., рук. отд. функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: anrogoza@gmail.com

**Саидова Марина Абдулатиповна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: m.saidova@gmail.com

**Marina V. Andreevskaya** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: marineracrim@mail.ru

**Ekaterina A. Zheleznova** – teacher, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

**Juliya V. Zhernakova** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Merab A. Shariia** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: mershar@yandex.ru

**Natalia V. Blinova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Alsu R. Zairova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: zairova.alsu@rambler.ru

**Marina O. Azimova** – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: marinaazimovaa@gmail.com

**Anatolii N. Rogozha** – D. Sci. (Biol.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: anrogoza@gmail.com

**Marina A. Saidova** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: m.saidova@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200546>

[Оригинальная статья]

# Ожирение как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца

О.Ю. Миронова<sup>✉1</sup>, О.А. Сивакова<sup>2</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru

**Аннотация**

**Актуальность.** Частота ожирения среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) увеличивается с каждым годом. Поскольку количество проводимых чрескожных коронарных вмешательств с введением контрастного вещества увеличивается, риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) остается высоким. Важной задачей становится выявление важнейших факторов риска КИ-ОПП у этой группы пациентов и их прогностическая значимость в развитии КИ-ОПП.

**Цель.** Целью проведенного исследования стало оценить роль ожирения как фактора риска развития КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС и АГ.

**Материалы и методы.** 863 пациента со стабильной ИБС и АГ включены в проспективное открытое наблюдательное когортное исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153). Страдали ожирением 398 пациентов, а 465 – имели индекс массы тела (ИМТ) ниже 30 кг/м<sup>2</sup>. КИ-ОПП определяли в случае повышения уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного либо на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) и более от исходного через 48 ч после введения контраста. Первичной конечной точкой считали развитие КИ-ОПП.

**Результаты.** Частота КИ-ОПП у пациентов с ожирением составила 12,6%, без ожирения – 12,7%, но полученные различия явились статистически незначимыми ( $p=0,935$ , 95% доверительный интервал -0,043–0,046). Частота КИ-ОПП среди мужчин с ожирением выше, чем среди женщин с ожирением. Нами построена модель множественной логистической регрессии развития КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС, АГ и ожирением (площадь под кривой 0,9928,  $p<0,0001$ , 95% доверительный интервал 0,9819–1), которая включала в себя такие показатели, как возраст, масса тела, индекс массы тела, женский пол, сердечная недостаточность, сахарный диабет, протеинурия, анемия, исходный уровень креатинина, объем контраста и разница между исходным уровнем креатинина и уровнем после вмешательства. Исходный уровень креатинина и колебание уровня креатинина оказались статистически значимыми факторами риска в полученной модели.

**Заключение.** Частота КИ-ОПП среди пациентов со стабильной ИБС, АГ и ожирением составила 12,6%. Основными статистически значимыми факторами риска в полученной модели множественной логистической регрессии стали исходный уровень креатинина и разница между исходным уровнем креатинина и значениями после введения контрастного вещества.

**Ключевые слова:** контраст-индуцированная нефропатия, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, контраст-индуцированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, артериальная гипертензия, стабильная ишемическая болезнь сердца, ожирение.

**Для цитирования:** Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Фомин В.В. Ожирение как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 63–67. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200546

## Obesity as a risk factor of contrast-induced acute kidney injury in patients with arterial hypertension and stable coronary artery disease

[Original Article]

Olga Iu. Mironova<sup>✉1</sup>, Olga A. Sivakova<sup>2</sup>, Viktor V. Fomin<sup>1</sup><sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;<sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

✉mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru

**For citation:** Mironova O.Iu., Sivakova O.A., Fomin V.V. Obesity as a risk factor of contrast-induced acute kidney injury in patients with arterial hypertension and stable coronary artery disease. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 63–67.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200546

**Abstract**

**Background.** The prevalence of obesity in patients with stable coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (AH) is increasing each year. As the number of percutaneous coronary interventions requiring contrast media administration is rising in this group of patients, the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) remains high. The most important risk factors of CI-AKI in this group of patients remain to be determined as well as their prognostic significance.

**Aim.** The aim of the study was to assess the role of obesity as a risk factor of CI-AKI in patients with stable CAD and AH.

**Materials and methods.** 863 patients with stable CAD and AH were included in the prospective open observational cohort study (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153). 398 patients were obese and 465 had body mass index (BMI) below 30 kg/m<sup>2</sup>. CI-AKI was defined as the 25% rise (or 0.5 mg/dl) of serum creatinine from baseline assessed 48 hours after administration of contrast media. The primary endpoint was the development of CI-AKI.

**Results.** The rate of CI-AKI in patients with obesity was 12.6%, without obesity – 12.7%, but the difference between groups was not statistically significant ( $p=0.935$ , 95% CI -0.043–0.046). The rate of CI-AKI in male patients with obesity was higher than in female ones. The logistic regression model of CI-AKI development in patients with stable CAD, AH and obesity was build (AUC 0.9928,  $p<0,0001$ , 95% CI 0.9819–1) and included age, weight, body mass index, female gender, heart failure, diabetes mellitus, proteinuria, anemia, baseline creatinine, contrast volume and the difference between baseline serum creatinine and creatinine level after the contrast media exposure. The baseline level of creatinine and the difference between the levels of creatinine before and after contrast media administration were statistically significant risk factors in the model.

**Conclusion.** The rate of CI-AKI in patients with stable CAD, AH and obesity was 12.6%. The main risk factors of CI-AKI development in multiple logistic regression model were the baseline level of creatinine and the difference between levels of serum creatinine before and after contrast media administration.

**Key words:** contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, contrast-induced acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, arterial hypertension, stable coronary artery disease, obesity.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время большая часть населения в мире проживает в странах, где избыточная масса тела и ожирение являются причиной смертности в большей степени, нежели пониженная масса тела. А с 1975 г. число людей с ожирением в мире увеличилось в 3 раза. Самым тревожным является продолжающийся рост частоты этого заболевания среди детей и подростков.

Как известно, ожирение является важнейшим фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Связь АГ и ожирения подтверждена в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях как среди мужчин, так и среди женщин [2, 3]. Активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы закономерно ведет к развитию поражения почек [4–6]. В сочетании с воспалением, оксидативным стрессом указанные механизмы способствуют прогрессированию поражения [7, 8].

АГ является важнейшим фактором риска развития атеросклероза и, как следствие, ишемической болезни сердца (ИБС) [9]. У пациентов с сочетанием АГ, ИБС и ожирения даже на фоне оптимальной медикаментозной терапии в ряде случаев не удается достичь приемлемого качества жизни и уровня физической активности, позволяющего вести привычный образ жизни и бороться с избыточной массой тела или ожирением. В таких случаях проведение коронарной ангиографии с возможным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) становится оптимальным методом лечения.

Проведение плановых ЧКВ сопровождается меньшим количеством осложнений, нежели экстренные вмешательства. Однако, учитывая прогностически неблагоприятное сочетание АГ, ожирения и ИБС, такие пациенты зачастую страдают как другими метаболическими нарушениями (сахарным диабетом – СД, гиперурикемией), так и хронической болезнью почек, что в совокупности увеличивает риск развития такого осложнения ЧКВ, как контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП). Кроме того, подобное сочетание заболеваний закономерно ведет к увеличению количества назначаемых медикаментозных препаратов, в свою очередь также потенциально влияющих на риск развития острого повреждения почек.

Таким образом, выявление наиболее неблагоприятного сочетания указанных факторов риска развития КИ-ОПП позволило бы четче определить группу пациентов, нуждающихся в более тщательном обследовании до проведения вмешательств с введением контрастного вещества (КВ) и, соответственно, оптимизировать алгоритм проведения профилактики этого потенциально предотвратимого синдрома.

## Материалы и методы

В открытое проспективное наблюдательное когортное исследование включены 1023 пациента со стабильной ИБС старше 18 лет, имеющие показания к проведению исследований с внутриаартериальным введением КВ. Из них 863 страдали АГ. Субанализ этой популяции лег в основу представленных данных. При этом 398 страдали ожирением, а 465 – нет. Именно группа пациентов с индексом массы тела (ИМТ), равным 30 кг/м<sup>2</sup> и более, стала предметом изучения в нашей работе. Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov под номером NCT04014153 и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие.

КИ-ОПП выявлялось в соответствии с рекомендациями KDIGO [10] по острому повреждению почек как повышение уровня сывороточного креатинина (СК) более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения КВ. Уровень СК определен всем пациентам до введения КВ и через 48 ч. Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле СКД-EPI.

**Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных с ожирением и АГ, включенных в исследование**  
**Table 1. Clinical features of the patients with obesity and arterial hypertension enrolled in the study**

Характеристика	Число больных
Возраст, лет (среднее ± стандартное отклонение)	60,84±9,8
Женский пол, абс. (%)	134 (33,7)
Масса тела, кг (среднее ± стандартное отклонение)	96±15,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (среднее ± стандартное отклонение)	33,7±5,5
Реакция на йод в анамнезе, абс. (%)	4 (1)
Заболевания почек, абс. (%)	62 (15,6)
Операции на почках, абс. (%)	10 (2,5)
Анемия, абс. (%)	41 (10,3)
СН, абс. (%)	32 (8)
СД, абс. (%)	124 (31,2)
Гиперурикемия, абс. (%)	15 (3,8)
Протеинурия, абс. (%)	12 (3)
Объем контраста, мл (среднее ± стандартное отклонение)	211±93,6
Всего больных, абс. (%)	398 (100)

**Таблица 2. Лекарственные средства, повышающие риск развития острого повреждения почек, получаемые пациентами**

**Table 2. Potentially nephrotoxic drugs prescribed to the patients**

Препарат	Число больных	
	абс.	%
Метформин	68	17,1
β-Адреноблокаторы	367	92,2
Нестероидные противовоспалительные препараты	11	2,8

АГ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [11] как повышение систолического артериального давления (АД) ≥140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥90 мм рт. ст. при офисном измерении.

Диагноз СД устанавливался после консультации эндокринолога, если не выявлен ранее. Диагностические критерии соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2017 г.) [12].

Протеинурией считали случаи выявления белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце.

Наиболее распространенным определением гиперурикемии является состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л) [13].

Анемию определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл – у женщин [14].

В табл. 1 приведена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Важно отметить, что в нашей выборке подавляющее большинство составляли мужчины (66,3%) с ожирением 1-й степени, а средний возраст всех пациентов – 60,84±9,8 года.

Всем пациентам с ИБС, АГ и ожирением до проведения исследования с внутриаартериальным введением йодсодержащего КВ проводились общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись трансторакальная эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие обследования по показаниям.

**Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с ожирением и без него, включенных в исследование**  
**Table 3. Clinical characteristics of the patients with and without obesity enrolled in the study**

Характеристика	Число больных с ожирением (M±SD для возраста), n (%)	Число больных без ожирения (M±SD для возраста), n (%)	95% ДИ	p
Возраст	60,8±9,8	63,8±10,9	-4,37–-1,59	<0,0001
Женский пол	134 (33,7)	125 (26,9)	0,007–0,129	0,03
СН	32 (8)	32 (6,9)	-0,024–0,05	0,518
Протеинурия	12 (3)	18 (3,9)	-0,03–0,016	0,494
СД	124 (31,2)	77 (16,6)	0,09–0,202	<0,0001
Заболевания почек	22 (26,5)	122 (13)	0,06–0,21	0,0002
Операции на почках	5 (6)	11 (1,2)	0,02–0,08	0,0006
Гиперурикемия	4 (4,8)	28 (3)	-0,02–0,06	0,356
Всего больных	398 (100)	465 (100)		

**Примечание.** Для возраста данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение, M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение.

**Note.** For age, the data is presented in the format mean ± standard deviation, M±SD – mean ± standard deviation.

**Таблица 4. Переменные, вошедшие в модель логистической регрессии**  
**Table 4. Variables, included in the logistic regression model**

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,03	0,91–1,18	0,61
Масса тела	0,98	0,89–1,07	0,66
ИМТ	1,02	0,78–1,15	0,8
Женский пол	0,42	0,0314,34	0,47
СН	0,08	0,0006–2,66	0,47
СД	0,69	0,13–3,25	0,64
Протеинурия	10,48	0,0069–101762	0,78
Анемия	0,24	0,006–5,22	0,38
Исходный уровень СК	0,88	0,81–0,94	0,0005
Объем контраста	1,005	0,996–1,02	0,28
Δ креатинин до/после	1,69	1,41–2,23	<0,0001

В табл. 2 представлена характеристика потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, принимаемых пациентами.

Как и следует из представленных данных и учитывая сочетанную патологию у изучаемой группы пациентов, подавляющему большинству назначены β-адреноблокаторы (92,2%). Метформин, широко известный своей способностью увеличивать риск развития острого повреждения почек, принимали лишь 17,1% пациентов.

Первичной конечной точкой в исследовании считали развитие КИ-ОПП. Учитывая, что в литературе четко видно отсутствие единообразия в используемых определениях КА-ОПП, мы проанализировали отдельно частоту КИ-ОПП по отношению и по абсолютному приросту уровня СК.

Статистическая обработка материала и построение графиков выполнены с использованием GraphPad Prism, версия 9.0.0 для macOS (Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com).

Описательная часть статистического анализа включала определение средних значений и стандартного отклонения, 95% доверительных интервалов (ДИ) с расчетом отношения шансов (ОШ), абсолютными и относительными частотами (в процентах). Количественные переменные описывали данными о числе пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами

(процентами), вычислением ОШ. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Нормальность распределения тестировали по критериям Андерсона–Дарлинга, Д’Агостино и Пирсона, Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

На основании полученных данных разработана модель множественной логистической регрессии. Гипотеза протестирована по Хосмеру–Лемешеву и логит-методом. Для полученной ROC-кривой определены площадь под кривой, стандартная ошибка, 95% ДИ и значение  $p$ .

## Результаты

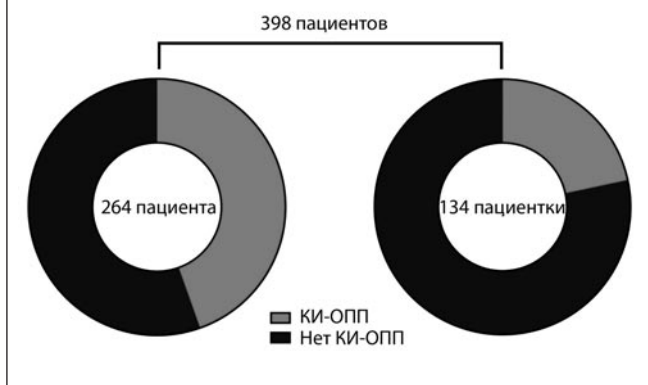
Частота развития КИ-ОПП по относительному приросту уровня креатинина составила 50 (12,6%). При использовании определения с учетом абсолютного прироста уровня креатинина частота поражения почек ниже, всего лишь 5 (1,3%) случаев. Практикующим врачам крайне важно учитывать не только абсолютный прирост значений СК после введения КВ, но и относительный, а именно – на 25% и более от исходного.

Для более наглядной оценки влияния ожирения на риск развития КИ-ОПП мы сравнили группы пациентов со стабильной ИБС и АГ с ожирением и без него.

В табл. 3 представлена клиническая характеристика пациентов, страдающих ИБС и АГ, с ожирением и без него.

Пациенты с ожирением достоверно моложе пациентов с ИБС и АГ без ожирения ( $p < 0,0001$ ). Важной особенностью

**Число мужчин и женщин с ожирением с КИ-ОПП и без него.**  
The number of males and females with obesity with and without contrast-induced acute kidney injury.



этой группы стало и то, что число женщин выше в группе пациентов с ожирением и составляет почти 1/3. При этом у женщин с ожирением КИ-ОПП развивалось заметно реже, чем у мужчин с ожирением (см. рисунок). Число пациентов с СД достоверно выше в группе пациентов с ожирением, что может быть связано с частым развитием метаболического синдрома у пациентов с АГ и ожирением. Различия в частоте сердечной недостаточности (СН), протеинурии и гиперурикемии статистически недостоверны, можно говорить лишь о тенденции. Однако в отношении имеющихся хронических заболеваний почек и перенесенных операций на почках можно уверенно говорить, что анамнез по этим событиям отягощен у пациентов с ожирением ( $p=0,0002$ , 95% ДИ 0,06–0,21 и 0,0006, 95% ДИ 0,02–0,08 соответственно).

При этом разница в частоте КИ-ОПП между группами пациентов с ИБС и АГ с ожирением и без не достигла статистической значимости при использовании определения КИ-ОПП с учетом относительного прироста уровня СК – 50 (12,6%) и 59 (12,7%) случаев соответственно,  $p=0,935$ , 95% ДИ -0,043–0,046.

С целью оценить влияние совокупности факторов на риск развития КИ-ОПП в соответствии с определением, учитывающим относительное повышение уровня СК, нами разработана модель множественной логистической регрессии, включившая такие переменные, как возраст, масса тела, ИМТ, женский пол, наличие СН, СД, протеинурии, анемии, исходный уровень креатинина, объем введенного КВ и колебание уровня креатинина до и после вмешательства с введением контрастного агента. При этом площадь под кривой составила 0,9928,  $p<0,0001$ , 95% ДИ 0,9819–1. Отрицательная предсказательная мощность модели – 99,14%, положительная предсказательная мощность модели – 97,92%. Вклад разных факторов риска подробно представлен в табл. 4. Достоверно значимыми факторами риска развития КИ-ОПП у пациентов с ИБС, АГ и ожирением оказались исходный уровень СК и разница уровней исходного креатинина и после вмешательства.

## Обсуждение

По данным многочисленных исследований, пациенты с ожирением значительно чаще страдают АГ. А сочетание стабильной ИБС, АГ и ожирения встречается в практике врача все чаще. Учитывая сочетанный характер заболеваний, пациенты нуждаются в приеме целого ряда препаратов, некоторые из которых могут негативно влиять на функцию почек. Однако, даже получая оптимальную медикаментозную терапию, ряд пациентов нуждаются в проведении коронарной ангиогра-

фии и, возможно, ЧКВ. Эти вмешательства сопровождаются внутриаартериальным введением КВ, которые, в свою очередь, могут негативно повлиять на функцию почек вплоть до развития терминальной болезни почек.

Пациентам с ожирением зачастую реже удается достичь целевых уровней АД [15]. Это может быть обусловлено как наличием сочетанной патологии в виде синдрома обструктивного апноэ сна, патологии почек, так и низкой приверженностью пациентов лечению.

Таким образом, очевидно, что пациенты этой группы относятся к группе высокого и очень высокого риска и требуют повышенного внимания при подготовке к проведению разных вмешательств, особенно инвазивного характера.

Работ, посвященных прицельному изучению группы пациентов с АГ и ожирением в сочетании со стабильной ИБС и нуждающихся в проведении коронарной ангиографии и ЧКВ, не так много. Как правило, эти исследования являются субанализами других, более крупных работ. Безусловно, такой подход влияет на полученные результаты. Тем не менее он позволяет учесть реальную частоту как отдельных заболеваний и факторов риска, так и изучить разные их сочетания. Наша работа не является исключением в плане подобного дизайна и представляет собой анализ более крупного массива данных.

В работе обращает на себя внимание заметно большее число женщин с ожирением, нежели без него. При этом частота КИ-ОПП у женщин с ожирением оказалась ниже, чем у мужчин с ожирением. А, как известно, женский пол является фактором риска развития не только КИ-ОПП, но и ОПП другой этиологии. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных влиянию пола у пациентов с ожирением, АГ и ИБС на риск развития КИ-ОПП. Описанный ранее «парадокс ожирения» может также оказывать влияние на риск развития КИ-ОПП у пациенток женского пола.

Также важно подчеркнуть, что исходный уровень креатинина, а также колебания уровня СК влияют на риск развития КИ-ОПП при проведении многофакторного анализа, что и показано ранее у пациентов со стабильной ИБС. Ценным выводом нашей работы является тот факт, что значимость именно этих факторов риска в логистической регрессионной модели сохраняется и для пациентов с АГ и ожирением.

В нашей выборке оказалось не так много пациентов с таким значимым фактором риска, как гиперурикемия. Вероятно, стоит рассмотреть возможность проведения исследований с участием пациентов, имеющих метаболические нарушения, для более достоверной оценки как значимости разных сочетаний факторов риска, так и потенциально возможных стратегий профилактики развития КИ-ОПП.

## Заключение

Частота развития КИ-ОПП среди лиц со стабильной ИБС, АГ и ожирением по отношению к приросту уровня креатинина составила 50 (12,6%) пациентов. При этом разница в частоте КИ-ОПП между группами пациентов с ИБС и АГ с ожирением и без не достигли статистической значимости – 50 (12,6%) и 59 (12,7%) случаев соответственно,  $p=0,935$ , 95% ДИ -0,043–0,046. При построении модели логистической регрессии для оценки риска развития КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС, АГ и ожирением статистически значимыми факторами риска оказались исходный уровень СК и разница между уровнями креатинина до и после введения КВ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Nguyen T, Lau DCW. The Obesity Epidemic and Its Impact on Hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28 (3): 326–33. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.01.001
2. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. *Prev Med (Baltim)* 1987; 16 (2): 235–51.
3. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT et al. Association of Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with Obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008; 207 (6): 928–34. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022
4. Rahmouni K. Obesity-associated hypertension: Recent progress in deciphering the pathogenesis. *Hypertension* 2014; 64 (2): 215–21.
5. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am* 2017; 101 (1): 129–37. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.009
6. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; 122: 1–7. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.013
7. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33 (5): 386–93. DOI: 10.1038/hr.2010.9
8. Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17 (1): 19–28.
9. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010; 23 (11): 1170–8. DOI: 10.1038/ajh.2010.172
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (1): 3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
11. Williams B, Mancia G, De Backer G et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2018; 25 (6): 1105–87.
12. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellit* 2017; 20 (1S): 1–112.
13. Khanna D, Fitzgarrd J, Khanna P et al. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (10): 1431–46.
14. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. 1970. [Alimentary anemias. Report of the WHO scientific group. 1970 (in Russian).]
15. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: Obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1047–55.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Миронова Ольга Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Сивакова Ольга Анатольевна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0060-095X

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Olga Iu. Mironova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Olga A. Sivakova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0060-095X

**Viktor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

[Обзор]

# Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном у больных сахарным диабетом

Ю.В. Жернакова<sup>✉1,2</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

## Аннотация

Все последние международные и национальные рекомендации, регламентирующие лечение больных артериальной гипертензией, предлагают унифицированный подход к назначению антигипертензивной терапии. Абсолютному большинству пациентов, к которым относятся и больные сахарным диабетом, показаны комбинированные лекарственные средства. В качестве препаратов первого ряда рекомендуются средства, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы кальциевых каналов или диуретики. Требования, предъявляемые к диуретикам для применения у этой категории пациентов, особенно жесткие. При необходимости использования у больных сахарным диабетом в составе антигипертензивной терапии мочегонного предпочтительнее отдавать тиазидоподобным диуретикам. Всем этим требованиям соответствует комбинированный препарат Эдарби® Кло, представляющий собой фиксированную комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила и тиазидоподобного диуретика хлорталидона. Наряду с выраженным антигипертензивным эффектом Эдарби® Кло оказывает положительное влияние на метаболические показатели, параметры воспаления и предотвращает поражение органов-мишеней, что позволяет рекомендовать его как средство выбора у данной категории больных.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, комбинированные препараты, органы-мишени.

**Для цитирования:** Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном у больных сахарным диабетом. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 68–73. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200556

## Efficacy and safety of using a fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone in patients with diabetes mellitus

[Review]

Juliya V. Zhernakova<sup>✉1,2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

**For citation:** Zhernakova J.V., Chazova I.E. Efficacy and safety of using a fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone in patients with diabetes mellitus. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 68–73.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200556

## Abstract

All recent international and national guidelines for the treatment of patients with arterial hypertension offer a unified approach to the prescription of antihypertensive therapy. The vast majority of patients, including those with diabetes mellitus, require combined drugs. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers, calcium channel blockers or diuretics are recommended as first-line therapy. The requirements for diuretics which can be used in this category of patients are especially strong. If patients with diabetes mellitus need diuretics as part of their antihypertensive therapy, thiazide-like diuretics should be preferred. Edarbi® Clo, which is a fixed-dose combination of angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil and thiazide-like diuretic chlorthalidone met all these requirements. Along with its strong antihypertensive effect, Edarbi® Clo has a beneficial effect on metabolism parameters, inflammation parameters and prevents damage to target organs, which makes it possible to recommend it as a drug of choice in this category of patients.

**Key words:** metabolic syndrome, arterial hypertension, combined drugs, target organs.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России чрезвычайно высока, об этом свидетельствуют данные исследования ЭССЕ-РФ. В настоящий момент число лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) в нашей стране составляет около 44%. Вместе с этим доля больных, эффективно контролируемых АД (достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. среди всех лиц с АГ), крайне мала – около 25% [1]. Необходимость назначения антигипертензивной терапии (АГТ) подтверждена результатами наибольшего в клинической медицине количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Метаанализ РКИ, включающий несколько сотен тысяч пациентов, показал, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. или снижение диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. связано со значительным снижением всех основных случаев сердечно-сосудистых заболеваний на ~20%, смертности от всех причин – на 10–15%, инсульта – на ~35%, коронарных событий – на ~20% и сердечной недостаточности (СН) – на ~40% [2, 3]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) достижение и поддержание оптималь-

ного контроля АД предотвращают развитие макро- и микроваскулярных осложнений, при этом достижение целевых уровней АД у пациентов с СД имеет большую пользу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и терминальной стадии почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [4].

Однако течение АГ у больных СД отличается большей, чем в общей популяции, рефрактерностью к проводимой АГТ и более ранним поражением органов-мишеней, что обуславливает необходимость использования многокомпонентной АГТ, в том числе диуретиков. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы – РАС (либо ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, либо блокатор рецепторов ангиотензина – БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) и/или с диуретиком. В лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями и СД основное место принадлежит блокаторам РАС – ввиду их положительного влияния на активность симпатической системы и РАС, стимулируемых системной гиперинсулинемией. Высокая антигипертензивная эффективность и выраженные

органопротективные свойства делают их препаратами выбора у данной категории больных.

Преимущества блокаторов РАС перед другими классами антигипертензивных препаратов (АГП) у больных СД были продемонстрированы в одном из недавних метаанализов, включавшем данные 72 РКИ с участием 260 210 пациентов [4]. Поскольку группы, основанные на изучении влияния отдельных классов АГП, были часто небольшими и не все РКИ исследовали основные сердечно-сосудистые исходы, метаанализ включал комбинированные конечные точки (сочетание инсульта и ишемической болезни сердца – ИБС или сочетание инсульта, ИБС и СН, в зависимости от доступности данных) и общую смертность. Результаты сравнения отдельных классов АГП с другими классами подтвердили ранее полученные результаты как у больных СД, так и без него, при условии одинакового снижения АД [4]. Это выразилось в большей эффективности мочегонных средств в предотвращении риска СН, меньшей эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов в предотвращении инсульта, большей эффективности БКК в предотвращении инсульта и меньшей – в предотвращении СН [4]. Однако блокаторы РАС у больных СД более эффективно снижали риск ИБС и главных сердечно-сосудистых событий (сочетание инсульта, ИБС и СН) у больных СД ( $p=0,016$  и  $p=0,087$  соответственно), а также смертности от всех причин ( $p=0,06$ ). БРА показали тенденцию к большей эффективности в предотвращении СН в присутствии СД ( $p=0,085$ ).

Ограниченное число РКИ может быть отнесено к числу исследований, отвечающих требованиям прямого сравнения влияния отдельных классов АГП на почечные исходы, в частности предотвращение терминальных стадий хронической болезни почек (ХБП) в зависимости от наличия СД. Отвечающий всем требованиям метаанализ был посвящен сравнению эффективности блокаторов РАС с другими классами АГП и включал данные 22 316 пациентов с СД и 22 465 пациентов без диабета. Среди пациентов с СД, получающих блокатор РАС (ИААПФ или БРА), было зарегистрировано 205 случаев терминальной ХБП и 372 случая – среди пациентов с диабетом, не получающих блокатор РАС (относительный риск – ОР 0,91, 95% доверительный интервал – ДИ 0,67–1,25). Среди пациентов без СД было 244 случая и 382 случая соответственно на терапии блокаторами РАС и без нее (ОР 1,20, 95% ДИ 0,91–1,60). Различия между коэффициентами ОР не достигли статистической значимости, однако тенденция очевидна ( $p=0,17$ ) [5, 6].

Таким образом, преимущество блокаторов РАС у больных СД помимо высокой антигипертензивной эффективности, по-видимому, обусловлено их возможностью влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину, снижать скорость образования лептина, триглицеридов и выработку различных цитокинов. Кроме того, экспериментально показано, что блокада ангиотензина II может снижать скорость перехода преадипоцитов в адипоциты, уменьшать печеночное производство глюкозы и повреждение поджелудочной железы и почек.

Возрастающее значение комбинированной терапии связано как с ее высокой антигипертензивной эффективностью, так и с выраженными органопротективными свойствами. Комбинированная терапия неизменно более эффективно снижает АД, чем монотерапия, даже комбинированная терапия в низких дозах обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [7]. Кроме того, сочетание лекарственных средств, направленных на несколько механизмов повышения АД, таких как блокирование РАС, вазоконстрикции, стимуляция диуреза, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [8]. Метаанализ более 40 исследований показал [9], что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Высокие органопротективные свойства комбинированной терапии могут быть объяснены воздействием нескольких молекул на противоположные звенья патогенеза АГ. Наконец, было показано, что комбинации двух препаратов в

качестве начальной терапии хорошо переносятся, без какого-либо риска эпизодов гипотонии, даже когда они назначаются пациентам с гипертонической болезнью 1-й степени [10], неблагоприятные события, ведущие к прекращению лечения, у этой категории пациентов являются нечастыми [11].

Необходимость назначения комбинированной терапии обусловлена не только ее высокими антигипертензивными и органопротективными свойствами, но и большей безопасностью. Улучшение переносимости лечения является ключевым элементом рационального комбинирования лекарственных средств. Это достигается в тех случаях, когда фармакологические эффекты одного препарата нейтрализуют нежелательные эффекты другого.

Использование комбинации блокаторов РАС и диуретиков является наиболее популярным и патогенетически обоснованным для лечения больных АГ. Антигипертензивное действие блокаторов РАС основано в первую очередь на уменьшении влияния ангиотензина II на все органы и ткани. Вместе с тем антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанной с активацией РАС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ или БРА. Совместное применение блокаторов РАС и диуретиков, с одной стороны, способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом, что иногда критически важно для достижения целевого уровня АД у больных с ожирением и СД, с другой – предотвращает развитие гипокалиемии за счет уменьшения активности АТ II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов. Кроме того, блокаторы РАС, особенно сартаны, способны нивелировать негативные метаболические эффекты мочегонных препаратов, что крайне важно у больных с метаболическим синдромом и СД. Применение диуретиков, особенно тиазидных, сопряжено с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, что сопровождается повышением уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в крови, которое заметно уменьшается при совместном применении с БРА, противодействующим неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов. Еще более привлекательным в плане безопасности представляется использование тиазидоподобных диуретиков. В настоящий момент в нашей стране в составе фиксированных комбинаций (ФК) используется два тиазидоподобных диуретика: индапамид и хлорталидон.

Отдельного внимания заслуживает хлорталидон, который применяется в клинической практике с 1959 г. и показал свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях. Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик I поколения из группы производных фталимидина, механизм его действия заключается в подавлении реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, что увеличивает выведение  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и воды. Хлорталидон также выводит из организма ионы  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , уменьшает выведение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и мочевой кислоты.

Особенности химической структуры хлорталидона определяют большую продолжительность его диуретического и антигипертензивного эффекта в сравнении с классическим представителем тиазидных диуретиков гидрохлоротиазидом (ГХТ). Средняя длительность действия ГХТ составляет 6–18 ч, в то время как у хлорталидона она составляет 40 ч и, по некоторым данным, может достигать 72 ч [12].

Главными недостатками диуретиков традиционно считают их негативные метаболические эффекты: гипокалиемию, гипергликемию (возможно, связана с гипокалиемией), гиперурикемию и гиперкальциемию [13].

В одном из метаанализов было проанализировано 60 РКИ, в которых оценивали дозозависимую эффективность снижения АД 6 различными тиазидными и тиазидоподобными диуретиками у 11 282 участников, лечившихся в среднем в течение

ние 8 нед [13]. Средний возраст участников составлял 55 лет, а исходное АД – 158/99 мм рт. ст. Качественные данные об эффективности снижения АД были доступны для ГХТ, хлорталидона и индапамида. В 33 исследованиях с исходным АД 155/100 мм рт. ст. ГХТ снижал АД на 4, 6, 8 и 11 мм рт. ст. в дозировке 6,25, 12,5, 25 и 50 мг в день соответственно. Прямое сравнение доз не показало доказательств дозозависимости для любого другого включенного в анализ диуретика: бендрофлуметиазид, хлорталидон, циклопентиазид, метолазон или индапамид. В 7 исследованиях с исходным АД 163/88 мм рт. ст. хлорталидон в дозе 12,5–75 мг в день снижал среднее АД по сравнению с плацебо на 12 мм рт. ст. В 10 исследованиях с исходным АД 161/98 мм рт. ст. индапамид в дозе 1–5 мг в день снижал АД на 9 мм рт. ст. Максимальный эффект снижения АД для различных тиазидов был оценен как сходный. В целом тиазиды снижали АД в среднем на 9 мм рт. ст. Тиазиды как класс в большей степени влияют на САД, чем на ДАД, поэтому снижают пульсовое АД больше, чем при применении ИАПФ, БРА и неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов. Что касается метаболических эффектов, все тиазиды снижали калий, повышали уровень мочевой кислоты, общий холестерин и триглицериды в дозозависимой манере. Учитывая отсутствие дозозависимости в отношении влияния на уровень АД, использование невысоких доз хлорталидона и индапамида может способствовать менее выраженным метаболическим эффектам в отличие от ГХТ. Однако авторы отмечают, что получение качественных сопоставимых данных в отношении влияния на метаболические параметры для разных диуретиков затруднено.

В этой связи необходимо обратить особое внимание на эффективность и безопасность хлорталидона у пациентов с СД и гипергликемией, участвовавших в исследовании ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) – одном из крупнейших исследований, посвященных лечению пациентов с АГ [14]. Это двойное слепое РКИ проводилось с 1994 по 2002 г. в 623 клиниках Северной Америки и охватило 42 418 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Критериями включения являлись возраст 55 лет и старше, а также наличие одного из факторов риска заболевания сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии, СД 2-го типа, курение, низкие уровни липопротеидов высокой плотности (менее 35 мг/дл или 0,91 ммоль/л), наличие других подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Средний возраст обследованных был 67 лет, протокол исследования завершили 33 357 пациентов, средняя длительность наблюдения составила 4,9 года. Из исследования исключались пациенты с клиническими проявлениями хронической СН или с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35%). Пациенты были рандомизированы в группы приема хлорталидона ( $n=15\,255$ , титрование дозы с 12,5 до 25 мг/сут), амлодипина ( $n=9\,048$ , титрование дозы с 2,5 до 10 мг/сут), лизиноприла ( $n=9\,054$ , титрование дозы с 10 до 40 мг/сут) или доксазозина (исследование в этой группе было прекращено досрочно, прежде всего из-за значимого повышения риска развития СН). Первичная конечная точка определялась как комбинация смерти от ИБС и нелетального инфаркта миокарда, вторичная конечная точка включала в себя общую смертность, инсульт, суммарную частоту развития ИБС и общее число заболеваний сердечно-сосудистой системы. Диагноз СД устанавливался на основании анамнестических данных или по уровню гликемии натощак более 7,8 ммоль/л. К пациентам с нарушенной гликемией натощак (НГН) относили лиц без анамнеза СД с уровнем гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л. В группу с СД вошел 13 101 пациент, с НГН – 1399 пациентов, с нормогликемией (уровень глюкозы натощак менее 6,1 ммоль/л) 17 012 пациентов. В группах пациентов с СД амлодипин, лизиноприл и хлорталидон не различались по влиянию на частоту развития событий первичной конечной точки, кроме того,

показатель общей смертности также не зависел от принимаемого препарата и типа гликемии, что является гораздо более жестким указанием на безопасность, чем суррогатные биохимические маркеры. Вместе с этим в группе с НГН события первичной конечной точки у пациентов, получавших амлодипин, регистрировались достоверно чаще, чем у принимавших хлорталидон (ОР 1,73,  $p=0,02$ ). Суммарная частота ИБС у пациентов с НГН также была выше в группе амлодипина, чем в группе хлорталидона (ОР 1,37,  $p=0,03$ ). В группе пациентов с нормогликемией хлорталидон реже, чем лизиноприл, вызывал инсульт (ОР 1,31,  $p=0,003$ ) и СН (ОР 1,19,  $p=0,03$ ). У пациентов с СД хлорталидон также реже приводил к развитию СН, чем лизиноприл, хотя различия не достигли критерия достоверности (ОР 1,15,  $p=0,06$ ). В группе амлодипина значительно чаще, чем в группе хлорталидона, развивалась СН как среди пациентов с СД (ОР 1,39,  $p=0,001$ ), так и у лиц с нормогликемией (ОР 1,30,  $p=0,001$ ). Таким образом, в исследовании ALLHAT тиазидоподобный диуретик хлорталидон не уступал ИАПФ и БКК как по антигипертензивной эффективности, так и по влиянию на прогноз у больных АГ. Более того, по влиянию на некоторые исходы хлорталидон оказался лучше амлодипина и лизиноприла – прежде всего это касается снижения риска развития СН [14]. Тот факт, что исследование ALLHAT включало значительное число больных, делает полученные в нем результаты чрезвычайно убедительными.

Исследование SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) также было посвящено эффективности и безопасности хлорталидона у пациентов с изолированной систолической АГ [15]. В исследование были включены 4736 пациентов в возрасте 60 лет и старше с уровнем САД 160–219 мм рт. ст., ДАД <90 мм рт. ст. Пациенты получали хлорталидон в дозе 12,5 мг/сут или плацебо; при недостижении целевого САД дозу препарата увеличивали до 25 мг/сут. Спустя 5 лет среднее САД в группе активного лечения составило 143 мм рт. ст., в группе плацебо – 155 мм рт. ст., ДАД – 68 и 72 мм рт. ст. соответственно. Наиболее важным результатом исследования было значимое снижение риска инсульта у пациентов, получавших хлорталидон (5,2 на 100 пациентов в сравнении с 8,2 на 100 пациентов в группе плацебо, ОР 0,64,  $p=0,003$ ). Суммарное снижение риска инсульта на фоне терапии хлорталидоном составило 36%, в течение 5 лет препарат позволил предотвратить 30 инсультов на каждые 1 тыс. пациентов. Результаты длительного наблюдения за пациентами из исследования SHEP (средняя длительность 14,3 года) показали, что применение хлорталидона позволило значимо снизить сердечно-сосудистую смертность (19,0% в сравнении с 21,7% в группе плацебо,  $p=0,0157$ ) [15]. В исследовании SHEP хлорталидон (12,5–25 мг) был вдвое эффективнее по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений у больных диабетом, чем у пациентов без диабета.

Интересно, что СД, развившийся на фоне терапии хлорталидоном, имел лучший прогноз, чем СД, имевшийся еще до начала исследования. Более того, показатели общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД, возникшим в ходе исследования, не отличались от аналогичных показателей у пациентов без СД [15], аналогичные данные по диабету были получены и в исследовании ALLHAT. Механизм снижения калийзависимого высвобождения инсулина в ответ на нагрузку глюкозой рассматривается как один из основных механизмов повышения уровня глюкозы на фоне терапии диуретиками. При этом большинство экспертов не отождествляют повышение уровня глюкозы на фоне приема мочегонных с истинным СД, в пользу этого мнения говорят и упомянутые результаты исследований. Незначительное влияние хлорталидона на уровень калия, а в составе ФК с блокатром РАС – полное нивелирование этого эффекта позволяют рекомендовать его для лечения АГ даже у больных СД 2-го типа.

Полученные данные были учтены в клинических рекомендациях NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Great Britain) 2011 г. по лечению пациентов с первичной АГ [16], ACC (American College of Cardiology)/AHA (American

Heart Association) 2017 г. [17]. Авторы рекомендаций подчеркивают, что в тех случаях, когда в схему лечения АГ необходимо включить мочегонный препарат, целесообразно применять хлорталидон, а не тиазидные диуретики (ГХТ или бенд-рофлуметиазид).

В последние годы был создан целый ряд ФК, содержащих в одной таблетке блокатор РАС и диуретик. Препарат Эдарби® Кло является единственным, содержащим комбинацию БРА с хлорталидоном. Использование препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке рекомендуется всем пациентам с АГ, так как уменьшение числа ежедневно принимаемых таблеток улучшает приверженность лечению [18], что убедительно доказали проведенные исследования. Применение ФК в одной таблетке потенциально позволяет удвоить показатель «эффективность лечения», который в настоящее время составляет около 40%. Наличие на рынке ФК с разными дозировками препаратов устраняет их частый недостаток – невозможность увеличить дозу одного препарата независимо от другого.

В одном из рандомизированных двойных слепых исследований проводилось прямое сравнение комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном в одной таблетке и азилсартана медоксомила с ГХТ у больных АГ 2–3-й степени. После 2 нед лечения азилсартаном медоксомилом в дозе 40 мг всем участникам добавляли 12,5 мг диуретика (хлорталидон или ГХТ) в течение 4 нед (до 6-й недели), после чего доза титровалась до 25 мг в течение еще 4 нед (до 10-й недели), если не удавалось достичь результата. Первичной конечной точкой было изменение клинического САД. Целевое АД определялось как клиническое АД <140/90 мм рт. ст. для участников без диабета или ХБП и <130/80 мм рт. ст. для участников с диабетом или ХБП. Средний возраст участников составлял 56,4 года, а среднее исходное клиническое АД – 164/95 мм рт. ст. Анализ первичной конечной точки на 6-й неделе продемонстрировал большее снижение клинического САД для комбинации с хлорталидоном (-35,1 мм рт. ст.) по сравнению с комбинацией с ГХТ (-29,5 мм рт. ст.);  $p < 0,001$ . Доля участников, достигших целевого клинического АД на 6-й неделе, была выше для комбинации с хлорталидоном по сравнению с комбинацией с ГХТ (64,1% против 45,9%;  $p < 0,001$ ). Прекращение приема лекарств из-за нежелательных явлений статистически значимо не различалось между группами (9,3% против 7,3%,  $p = 0,38$ ), гипокалиемия была редкостью в обеих группах. Таким образом, хлорталидон в сочетании с азилсартаном медоксомилом обеспечивает лучшее снижение АД и более высокую вероятность достижения контроля АД, чем ГХТ в сочетании с азилсартаном медоксомилом без разницы в показателях безопасности [19].

Комбинация диуретиков с блокаторами РАС является одним из основных приемов снижения их негативного влияния на метаболизм. При этом предпочтительнее комбинировать с БРА, имеющими дополнительные преимущества в отношении снижения метаболических рисков за счет двойного механизма действия, включающего селективную модуляцию PPAR $\gamma$ -рецепторов. В исследовании С.В. Недогоды и соавт. было продемонстрировано, что при переводе пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на азилсартан медоксопил дополнительное снижение САД составило 29, 23 и 9%, ДАД – 19, 20 и 8% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, наблюдались снижение уровня лептина на 14, 9, 16%, высокочувствительного С-реактивного белка – на 21, 22, 11%, интерлейкина-6 – на 6, 29, 14% и повышение уровня адипонектина – на 8, 7, 5% в груп-

пах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном соответственно ( $p < 0,05$ ). Перевод на терапию азилсартаном медоксомилом с терапией другими блокаторами РАС позволил добиться снижения уровня мочевой кислоты (МК) на 5,3% при переводе с лозартана, на 10,5% – с телмисартана и на 16,5% – с валсартана. Таким образом, даже при переходе с терапии телмисартаном, который также обладает двойным механизмом действия, и лозартаном, который традиционно считается препаратом выбора при гиперурикемии, наблюдалось дополнительное улучшение уровня АД, показателей системного воспаления и концентрации МК.

Последние рекомендации по лечению больных АГ [20] включили повышение уровня МК в перечень факторов риска, усугубляющих прогноз. В связи с этим возникает множество вопросов относительно возможности применения АГП, так или иначе влияющих на уровень МК. Надо отметить, что бессимптомное повышение уровня МК не является абсолютным противопоказанием для назначения диуретических препаратов у больных АГ. Вместе с тем достижение целевого уровня АД, особенно у больных СД, имеющих рефрактерность к проводимой АГТ, является краеугольным камнем снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и зачастую невозможно без применения диуретика. В случае сочетанного с неконтролируемой АГ повышения уровня МК необходимо устранить все факторы, которые приводят к увеличению уровня МК (диета, образ жизни), оценить функцию почек, проводить контроль уровня МК в среднем 1 раз в 3 мес, при необходимости рассмотреть вопрос о назначении Милурита (аллопуринол).

Таким образом, несмотря на большой выбор на рынке ФК, включающих блокатор РАС и диуретик, преимущества в отношении как антигипертензивного эффекта, так и метаболической безопасности могут продемонстрировать не многие препараты. Комбинация БРА азилсартана медоксомила с тиазидоподным диуретиком хлорталидоном – одна из немногих. Максимальное среди БРА сродство к рецептору ангиотензина II, длительный период полувыведения и азилсартана медоксомила, и хлорталидона обеспечивают мощный и длительный антигипертензивный эффект. Позитивные метаболические эффекты обусловлены как особенностями молекулы азилсартана медоксомила, так и относительной безопасностью хлорталидона. Из класса БРА только азилсартан и телмисартан наряду с самой большой липофильностью обладают возможностью модулировать PPAR $\gamma$ -рецепторы, что принципиально важно при использовании у пациентов с ожирением, метаболическими нарушениями и СД, поскольку только в этом случае реализуются блокада тканевой РАС, подавление синтеза адипоцитами ангиотензина II и цитокинов. Отсутствие значимого влияния хлорталидона на уровень калия, а в комбинации – полное нивелирование обуславливает отсутствие диабетогенного эффекта Эдарби® Кло. А возможно азилсартана медоксомила влиять на уровень МК значимо снижают риск гиперурикемии. Вместе с этим высокие органопротективные свойства Эдарби® Кло делают его препаратом первого ряда для лечения больных с ожирением, метаболическими нарушениями и СД, имеющих неконтролируемую АГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14. [Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 14 (4): 4–14 (in Russian).]
2. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50: 238–63.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a met analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017; 35: 922–44.
5. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2008; 5 (10): e207.
6. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999; 353: 617–22.
7. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
8. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al., British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. J Am Heart Assoc 2017; 6: e006986.
9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016; 34: 1921–32.
10. Yusuf S, Lonn E, Pais P et al., HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016; 374: 2032–43.
11. Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens 2008; 26: 819–24.
12. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus Chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4–9.
13. Musini V, Nazer M, Bassett K et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014 May 29; 5.
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and LipidLowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA 2002; 288 (23): 2981.
15. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265 (24): 3255.
16. Williams B et al. Newcastle Guideline Development and Research Unit. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017ACC/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; 71: e13–e115.
18. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399–407.
19. Bakris G et al. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide – meta-analysis. Am J Med 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.
20. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova J.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]

## Информация об авторах / Information about the authors

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

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

**Juliya V. Zhernakova** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020

[Оригинальная статья]

# Оценка эпикардимальной жировой ткани методом эхокардиографии в стратификации риска у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением

Н.В. Блинова<sup>✉1</sup>, М.О. Азимова<sup>1</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>1,2</sup>, М.А. Саидова<sup>1</sup>, С.К. Терновой<sup>1,3</sup>, Е.А. Железнова<sup>1</sup>, М.Р. Азимова<sup>1</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>nat-cardio1@yandex.ru

## Аннотация

Негативный вклад эпикардимальной жировой ткани (ЭЖТ) в развитие сердечно-сосудистых заболеваний определяет возможность использовать его как новый маркер для оценки и прогнозирования кардиоваскулярного риска у лиц с ожирением. «Золотым стандартом» определения распределения жировой ткани остается компьютерная томография (КТ). Однако этот метод является дорогостоящим и трудоемким. Существует необходимость поиска менее дорогих и информативных методов визуализации висцерального ожирения, в частности ЭЖТ.

**Цель.** Изучить взаимосвязь толщины ЭЖТ, измеренной с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), с распределением жировой ткани, структурно-функциональными параметрами левого желудочка (ЛЖ) у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением.

**Материалы и методы.** В исследование включены 104 пациента обоего пола (62,5% женщин, 37,5% мужчин) в возрасте 18–45 лет с абдоминальным ожирением. Всем исследуемым провели измерение роста, массы тела, окружности талии, расчет индекса массы тела. Для оценки структурно-функциональных параметров ЛЖ и определения толщины ЭЖТ проведена ЭхоКГ. Определены объемы подкожного, висцерального, эпикардимального жира по данным КТ.

**Результаты.** При проведении корреляционного анализа выявили значимую связь между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ, как в систолу, так и в диастолу, и объемом ЭЖТ, измеренным с помощью мультиспиральной КТ (ЭЖТ в систолу  $r=0,85$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ). Выявлена корреляционная связь между толщиной ЭЖТ и интраабдоминальным жиром (ЭЖТ в систолу  $r=0,59$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ). В результате анализа установили, что наибольший вклад в риск развития диастолической дисфункции ЛЖ вносит объем ЭЖТ. С применением ROC-анализа показано, что ЭЖТ можно использовать для выявления пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ.

**Заключение.** Толщина ЭЖТ, измеренная с помощью ЭхоКГ в систолу ЛЖ, тесно коррелирует с объемом ЭЖТ и интраабдоминальной жировой ткани, измеренным мультиспиральной КТ. Пороговыми значениями для оценки сердечно-сосудистого риска у лиц с ожирением могут служить толщина ЭЖТ в систолу больше 7,5 мм, в диастолу – 4,0 мм.

**Ключевые слова:** эпикардимальная жировая ткань, ожирение, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, жировые депо, эхокардиография, диастолическая дисфункция, компьютерная томография.

**Для цитирования:** Блинова Н.В., Азимова М.О., Жернакова Ю.В. и др. Оценка эпикардимальной жировой ткани методом эхокардиографии в стратификации риска у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 74–79. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200557

## Assessment of epicardial adipose tissue by echocardiography for risk stratification in young adults with abdominal obesity

[Original Article]

Nataliia V. Blinova<sup>✉1</sup>, Marina O. Azimova<sup>1</sup>, Juliya V. Zhernakova<sup>1,2</sup>, Marina A. Saidova<sup>1</sup>, Sergei K. Ternovoy<sup>1,3</sup>, Ekaterina A. Zheleznova<sup>1</sup>, Makka R. Azimova<sup>1</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>nat-cardio1@yandex.ru

**For citation:** Blinova N.V., Azimova M.O., Zhernakova J.V. et al.

Assessment of epicardial adipose tissue by echocardiography for risk stratification in young adults with abdominal obesity. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 74–79.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200557

## Abstract

The negative role of epicardial adipose tissue (EAT) in the development of cardiovascular diseases makes it possible to use it as a new marker for assessing and predicting cardiovascular risk in obese individuals. Computed tomography (CT) remains the gold standard for determining adipose tissue distribution. However, this method is costly and time consuming. There is a need to search for less expensive and informative methods for visualizing visceral obesity, in particular, EAT.

**Aim.** To study the link between EAT thickness, measured with echocardiography (EchoCG), and adipose tissue distribution, structural and functional parameters of the left ventricle (LV) in young people with abdominal obesity.

**Materials and methods.** The study included 104 patients (62.5% women, 37.5% men) aged 18–45 years, with abdominal obesity. In all subjects, height, body weight and waist circumference were measured and body mass index was calculated. EchoCG was performed to assess the LV structural and functional parameters and to determine EAT thickness. The volumes of subcutaneous, visceral, epicardial fat were determined by CT.

**Results.** Correlation analysis revealed a significant link between EAT thickness, measured with EchoCG, both in systole and diastole, and EAT volume, measured with multispiral CT (EAT in systole  $r=0.85$ ,  $p<0.05$ , EAT in diastole  $r=0.68$ ,  $p<0.05$ ). A correlation was revealed between EAT thickness and intra-abdominal fat (EAT in systole  $r=0.59$ ,  $p<0.05$ , EAT in diastole  $r=0.51$ ,  $p<0.05$ ). Analysis showed that the greatest contribution to the risk for LV diastolic dysfunction is made by EAT volume. Using ROC analysis, it has been shown that EAT can be used to identify patients with LV diastolic dysfunction.

**Conclusion.** EAT thickness measured with EchoCG in LV systole closely correlates with EAT and intra-abdominal adipose tissue volumes measured with multispiral CT. EAT thickness in systole more than 7.5 mm, in diastole – 4.0 mm can serve as threshold values for assessing cardiovascular risk in obese individuals.

**Key words:** epicardial adipose tissue, obesity, metabolic syndrome, abdominal obesity, fat depots, echocardiography, diastolic dysfunction, computed tomography.

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) определяется как висцеральный жир, расположенный между миокардом и висцеральным перикардом, кровоснабжающийся за счет ветвей коронарных артерий, находится в непосредственной близости с миокардом. Важным является факт отсутствия фасции, отделяющей ЭЖТ от поверхности миокарда [1]. В настоящее время проведено достаточно исследований, в которых доказана связь ЭЖТ с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений ритма сердца [2], диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и, как следствие, развитием хронической сердечной недостаточности [3].

Негативный вклад ЭЖТ в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяет возможность использовать его как новый маркер для оценки и прогнозирования сердечно-сосудистого риска у лиц с ожирением [4]. «Золотым стандартом» определения распределения жировой ткани и измерения ее объема остаются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография. Однако оба метода являются достаточно дорогостоящими и трудоемкими, кроме того, КТ сопряжена с ионизирующим излучением. Это делает невозможным использование данных методов в повседневной рутинной практике. Таким образом, существует необходимость поиска менее дорогих и информативных методов визуализации висцерального ожирения, в частности ЭЖТ. В настоящее время нет общепринятых методов визуализации и определения степени выраженности ЭЖТ, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

G. Iacobellis и соавт. впервые в 2003 г. предложили определение ЭЖТ с использованием метода стандартной двумерной эхокардиографии (ЭхоКГ). У здоровых лиц с индексом массы тела (ИМТ) от 21 до 52 кг/м<sup>2</sup> без сопутствующих ССЗ и сахарного диабета выявлена корреляция между толщиной ЭЖТ по данным ЭхоКГ, окружностью талии (ОТ) и объемом интраабдоминальной жировой ткани, а также выявлена взаимосвязь между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ, и объемом ЭЖТ по данным магнитно-резонансной томографии [5].

Ультразвуковая методология определения ЭЖТ остается предметом дискуссии. Толщина ЭЖТ идентифицируется как эхонегативное пространство между внешней стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда и измеряется перпендикулярно свободной стенке правого желудочка из парастеральной позиции по длинной и короткой осям ЛЖ (перпендикулярно аортальному кольцу и межжелудочковой перегородке, которые используются как анатомический ориентир). Измерения проводят в течение 3 сердечных циклов, за значение толщины ЭЖТ принимают среднее из трех последовательных величин [6]. Однако спорным моментом является то, какая фаза сердечного цикла наиболее подходящая для измерения толщины ЭЖТ. Большинство исследователей рекомендуют делать измерение во время систолы желудочков, чтобы предотвратить возможное сдавление ЭЖТ миокардом, как во время диастолы, и занижение значений этого показателя [7]. Так, описанные G. Iacobellis и соавт. средние значения толщины ЭЖТ, измеренной в систолу при исследовании сердечно-сосудистого риска, составляли 6,8 мм (от 1,1 до 22,6 мм) и 9,5 мм (от 7,0 до 20,0 мм) для мужчин и 7,5 мм (6,0–15,0 мм) для женщин с ожирением и избыточной массой тела (МТ). У здоровых лиц толщина ЭЖТ может колебаться от 1,8 до 16,5 мм [8]. Некоторые авторы предлагают проводить измерения в конце диастолы, чтобы полученные параметры были максимально сопоставимы с величинами толщины ЭЖТ по данным «золотого» метода визуализации (КТ). J. Jeong и соавт., измеряя толщину ЭЖТ в конце диастолы, получили среднее значение 6,4 мм (от 1,1 до 16,6 мм) у более чем 200 пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, при этом пороговое значение толщины ЭЖТ, связанное с наличием ИБС, составило 7,6 мм [9]. В работе M. Nelson и соавт. среднее значение толщины ЭЖТ, измеренной в конце диастолы, у 356 бессимптомных пациентов составило 4,7±1,5 мм [10]. F. Moosadad и соавт. определили, что толщина ЭЖТ>5 мм в кон-

це диастолы связана с дилатацией левого предсердия, снижением фракции выброса ЛЖ, увеличением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и диастолической дисфункцией ЛЖ [11]. В исследовании S. Egoğlu и соавт. выявили, что толщина ЭЖТ>5,2 мм в конце диастолы связана с наличием ИБС [12]. В связи с этим при интерпретации толщины ЭЖТ необходимо обращать внимание на протокол исследования в публикациях, поскольку измерения, выполненные в конце систолы, существенно выше по сравнению с измерениями, полученными в конце диастолы.

В настоящее время общепринятой стандартизованной пороговой величины толщины ЭЖТ как маркера кардиометаболического риска не существует. Диапазон значений толщины ЭЖТ, когда они коррелировали с риском развития ССЗ и метаболическими нарушениями по данным разных исследований, достаточно вариабелен. Ограничением метода ЭхоКГ является измерение только линейной толщины ЭЖТ и невозможность оценки объема ЭЖТ в целом. С другой стороны, ЭхоКГ является доступным, недорогим, простым методом диагностики и может проводиться неоднократно одному пациенту. Кроме того, в ряде исследований показана доступность метода ЭхоКГ для оценки динамики висцерального ожирения посредством уменьшения толщины ЭЖТ на фоне проводимой терапии, в частности гипогликемическими препаратами и статинами.

Актуальность использования доступной методики для оценки ЭЖТ требует получения новых данных сопоставимости результатов ЭхоКГ с результатами КТ и наращивания опыта ее применения в общеклинической практике. Это может способствовать внедрению показателя толщины ЭЖТ для оценки висцерального ожирения и сердечно-сосудистого риска у лиц с избыточной МТ.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь толщины ЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ, с распределением жировой ткани, структурно-функциональными параметрами ЛЖ у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением.

## Материалы и методы

В исследование с сентября 2017 по июль 2019 г. последовательно включены 104 пациента обоего пола (62,5% женщин, 37,5% мужчин) в возрасте 18–45 лет с абдоминальным ожирением (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), проходивших амбулаторное или стационарное обследование в отделе гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии».

Критериями исключения являлись: ИБС, острая или хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца; вторичные рефрактерные формы артериальной гипертонии; сахарный диабет 1 и 2-го типа; наличие хотя бы одного из клинически значимых нарушений функции почек (таких как скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,75, креатинин крови >130 мкмоль/л, протеинурия) и печени; онкологические заболевания; острые или обострение хронических воспалительных заболеваний; нестабильность МТ (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 мес или участие в программах по его снижению); беременность или грудное вскармливание; участие в других программах.

Использовали следующие методы исследования: антропометрические включали определение ОТ (показатель абдоминального ожирения) при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги; расчет ИМТ по формуле Кетле:  $ИМТ = МТ / (рост, м)^2$ .

ЭхоКГ выполняли на приборах Vivid E9, Vivid 7 (GE Healthcare, США). Определяли следующие показатели: конечно-диастолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, размер левого предсердия, рассчитывали ММЛЖ. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как соотношение показателей массы миокарда к площади поверхности тела по формуле ASE. У пациентов с

**Таблица 1. Распределение жировой ткани у пациентов с абдоминальным ожирением**  
**Table 1. Distribution of adipose tissue in patients with abdominal obesity**

	Значение	Min; max
Эпикардиальный жир, мл	90,1 (66,5; 145,3)	21,0; 284,0
Эпикардиальный жир в систолу, мм	7,0 (5,0; 8,0)	3,0; 15,0
Эпикардиальный жир в диастолу, мм	4,0 (3,0; 5,0)	1,0; 11,0
Интраабдоминальный висцеральный жир, см <sup>3</sup>	144,9 (85,7; 189,0)	36,2; 367,2
Подкожный жир, см <sup>3</sup>	225,3 (170,8; 295,5)	101,8; 425,3
Отношение подкожного к интраабдоминальному жиру	116,0 (87,8; 189,9)	28,2; 918,9

**Таблица 2. Корреляционные связи толщины ЭЖТ с жировыми депо и антропометрическими параметрами**  
**Table 2. Correlation links between epicardial adipose tissue (EAT) thickness and fat depots and anthropometric parameters**

	Толщина ЭЖТ в систолу, г	Толщина ЭЖТ в диастолу, г
Объем ЭЖТ, мл	0,85*	0,68*
Интраабдоминальный жир, см <sup>3</sup>	0,59*	0,51*
Подкожный жир, см <sup>3</sup>	0,15	0,15
Рост, м	0,46*	0,46*
МТ, кг	0,49*	0,52*
ОТ, см	0,43*	0,43*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,31*	0,32*

Здесь и в табл. 3, 4: \*статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена,  $p < 0,05$ .  
 Here and in table 3, 4: \*statistically significant Spearman's correlation coefficients,  $p < 0,05$ .

**Таблица 3. Корреляционные связи между толщиной ЭЖТ и параметрами ремоделирования ЛЖ и диастолической функции ЛЖ**  
**Table 3. Correlation links between EAT thickness and left ventricular (LV) remodeling parameters and LV diastolic function**

	Толщина ЭЖТ в систолу, г	Толщина ЭЖТ в диастолу, г
ММЛЖ, г	0,53*	0,56*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,33*	0,40*
ММЛЖ/рост	0,49*	0,52*
ММЛЖ/рост <sup>2,7</sup>	0,37*	0,38*
ОТС	0,44*	0,42*
Emlat	-0,62*	-0,52*
Emsept	-0,65*	-0,60*
E/Em	0,62*	0,56*
Em/Am	-0,66*	-0,59*

избыточной МТ и ожирением ИММЛЖ дополнительно рассчитывали по формулам: ИММЛЖ (г/м) = ММЛЖ (г) / рост (м); ИММЛЖ (г/м<sup>2,7</sup>) = ММЛЖ (г) / рост (м)<sup>2,7</sup>. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным трансмитральной и тканевой миокардиальной доплерографии (определялись отношение E/e', Emlat, Emsept, отношение Em/Am). Толщину ЭЖТ измеряли в В-режиме в парастеральной позиции по длинной и короткой осям ЛЖ в конце систолы и в конце диастолы по линии, перпендикулярной свободной стенке миокарда правого желудочка в течение 3 сердечных циклов, за значение толщины ЭЖТ принимали среднее из трех последовательных величин.

Всем пациентам проводили мультиспиральную КТ (МСКТ) на аппарате Toshiba Aquillion 640 (Япония). Для оценки объема ЭЖТ проводили срезы толщиной 0,5 см в диапазоне радиосигнала от -150 до -30 по шкале Хаунсфилда (HU), начиная от основания сердца на уровне корня аорты и заканчивая верхушкой сердца супрадиафрагмально. Для расчета объема ЭЖТ в каждом срезе вручную прорисовывали контур паритетального перикарда, жир внутри перикарда классифицируется как эпикардиальный, а в пределах внутренней грудной ямки – как перикардиальный. С целью определения общего объема ЭЖТ полученные значения автоматически суммировались с предоставлением результатов в миллилитрах (мл). Сканирование

абдоминальной жировой ткани осуществляли на уровне L3–L4 посредством среза толщиной 0,8 см в диапазоне радиосигнала от -150 до -30 по шкале Хаунсфилда (HU). На данных уровнях после цветовой маркировки и разделения подкожного и висцерального жира проводили расчет площади жировой ткани при помощи автоматизированного приложения Fatmeasure. Обработку полученных DICOM-изображений осуществляли на мультимодальной рабочей станции Toshiba Aquillion 640. Объем абдоминальной жировой ткани рассчитывали умножением площади жировой ткани (см<sup>2</sup>) на толщину среза (см).

Статистический анализ данных производили с использованием пакета статистических программ Statistica v. 10.0. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, приведены средние значения и стандартные отклонения. Непрерывные показатели, для которых отвергалась гипотеза о нормальном распределении, представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, максимального (max) и минимального (min) значений. Мету линейной связи между непрерывными показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми при проверке гипотез считали различия при  $p < 0,05$ . Для выявления попарных различий между двумя группами применяли критерий Манна–Уитни. При анализе

**Таблица 4. Корреляционные связи между толщиной ЭЖТ и параметрами диастолической функции ЛЖ у лиц с избыточной МТ и ожирением****Table 4. Correlation links between EAT thickness and LV diastolic function parameters in overweight and obese individuals**

	Группа 1 – лица с избыточной МТ		Группа 2 – лица с ожирением	
	толщина ЭЖТ в систолу, г	толщина ЭЖТ в диастолу, г	толщина ЭЖТ в систолу, г	толщина ЭЖТ в диастолу, г
Emlat	-0,61*	-0,29	-0,57*	-0,58*
Emse4t	-0,68*	-0,45*	-0,59*	-0,65*
E/Em	0,67*	0,28	0,59*	0,68*
Em/Am	-0,79*	-0,47*	-0,58*	-0,63*

**Таблица 5. Модель логистической регрессии для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ****Table 5. Logistic regression model for the diagnosis of LV diastolic dysfunction**

Предикторы	Отношение шансов (95% доверительный интервал) <sup>1</sup>	p-значения
Среднее АД	1,87 (1,21–2,88)	<0,01
ИМТ	1,99 (1,21–3,28)	<0,01
Объем ЭЖТ	6,35 (3,50–11,50)	<0,001
R-квадрат <sup>2</sup>	0,58	

<sup>1</sup>Отношение шансов приводится для стандартизированных предикторов и интерпретируется как во сколько раз возрастает риск заболеть при независимом увеличении предиктора на одно стандартное отклонение; <sup>2</sup>указан псевдо-R-квадрат (метод расчета: Nagelkerke, он же Cragg & Uhler's).

<sup>1</sup>The odds ratio is given for standardized predictors and is interpreted as how many times the risk of disease increases with an independent increase in the predictor by one standard deviation; <sup>2</sup>pseudo-R-square is indicated (calculation method: Nagelkerke, also known as Cragg & Uhler's).

чувствительности и специфичности использовали стандартный анализ ROC-кривых, поиск порогового значения диагностического показателя. Результат представлен в виде отношения шансов, AuROC, чувствительности, специфичности, уровня статистической значимости *p*.

## Результаты

Средний возраст лиц, включенных в исследование, составил 38,6±6,1 года, средний ИМТ 32,2±5,3 кг/м<sup>2</sup>, ОТ 105,9±13,6 см. В табл. 1 представлено распределение жировой ткани у пациентов с абдоминальным ожирением.

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая связь между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ, как в систолу, так и в диастолу, и объемом ЭЖТ, измеренным с помощью МСКТ (ЭЖТ в систолу  $r=0,85$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ). Кроме этого, выявлена корреляционная связь между толщиной ЭЖТ и интраабдоминальным жиром (ЭЖТ в систолу  $r=0,59$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ). При анализе антропометрических данных толщина ЭЖТ коррелировала с ростом (ЭЖТ в систолу  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ), с МТ (ЭЖТ в систолу  $r=0,49$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ), с ОТ (ЭЖТ в систолу  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), с ИМТ (ЭЖТ в систолу  $r=0,31$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ); табл. 2.

Выявлена линейная связь между выраженностью ЭЖТ, определенной методом ЭхоКГ, с ММЛЖ и индексированной ММЛЖ и относительной толщиной стенки – ОТС (табл. 3).

При оценке диастолической функции ЛЖ по данным тканевой миокардиальной доплерографии диастолическая дисфункция выявлена у 52 пациентов. По данным трансмитральной доплерографии нарушение диастолической функции ЛЖ диагностировано у 15 пациентов, из которых у 14 лиц диастолическая функция нарушена по 1-му типу (замедленная релаксация), у 1 человека – по 2-му типу (псевдонормальный тип).

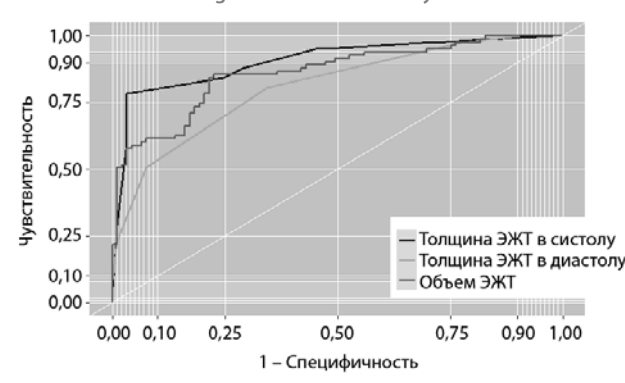
Проведен корреляционный анализ между толщиной ЭЖТ и параметрами диастолической функции ЛЖ. Толщина ЭЖТ статистически значимо коррелировала со всеми изучаемыми параметрами: прямая связь с отношением E/Em (ЭЖТ в систолу  $r=0,62$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ), обратная

связь с Emlat (ЭЖТ в систолу  $r=-0,62$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ), с Emsept (ЭЖТ в систолу  $r=-0,65$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=-0,60$ ,  $p<0,05$ ), с Em/Am (ЭЖТ в систолу  $r=-0,66$ ,  $p<0,05$ , ЭЖТ в диастолу  $r=-0,59$ ,  $p<0,05$ ); см. табл. 3.

С использованием критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия по толщине ЭЖТ и объему ЭЖТ между пациентами с сохранной и с нарушенной диастолической функцией ЛЖ по данным тканевой миокардиальной доплерографии ( $p<0,0001$ ).

Далее мы разделили всех пациентов на 2 группы в зависимости от ИМТ: 1-я группа: лица с избыточной МТ – 25 кг/м<sup>2</sup><ИМТ<29,9 кг/м<sup>2</sup> ( $n=39$ , 31,7%) и 2-я группа: лица с ожирением – ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup> ( $n=65$ , 68,3%). В обеих группах дополнительно определена корреляционная связь между толщиной ЭЖТ и параметрами диастолической функции. Выявили, что в группе с избыточной МТ связь между толщиной ЭЖТ и диастолической функцией ЛЖ меньше, чем в группе с ожирением (табл. 4).

С использованием многофакторной модели логистической регрессии провели анализ объема ЭЖТ как независимого предиктора диастолической дисфункции ЛЖ. Возраст в модель не включали, так все пациенты сопоставимы по возрасту. Для оценки независимого вклада ЭЖТ в риск развития диастоли-

**ROC-кривые для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ. ROC curves for the diagnosis of LV diastolic dysfunction.**

**Таблица 6. Отрезные точки толщины и объема ЭЖТ для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ**  
**Table 6. Cut-off points of EAT thickness and volume for the diagnosis of LV diastolic dysfunction**

	Критериальное пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Толщина ЭЖТ в систолу (точка Юдена), мм	7,5	78,3	96,8
Толщина ЭЖТ в диастолу (точка Юдена), мм	4,0	80,7	65,6
Объем ЭЖТ (точка Юдена), мл	100,52	84,6	88,5

ческой дисфункции строили логистическую модель, включающую известные факторы риска развития диастолической дисфункции (ИМТ и среднее артериальное давление – АД) и дополнительный – объем ЭЖТ. В результате анализа установили, что наибольший вклад в риск развития диастолической дисфункции ЛЖ вносит объем ЭЖТ (табл. 5).

При увеличении среднего АД на 11,3 мм рт. ст. шанс возникновения диастолической дисфункции ЛЖ возрастает в 1,87 раза; при увеличении ИМТ на 5,5 кг/м<sup>2</sup> шанс возникновения диастолической дисфункции ЛЖ возрастает в 1,99 раза; при увеличении объема ЭЖТ на 58,53 мл шанс возникновения диастолической дисфункции ЛЖ возрастает в 6,35 раза (см. табл. 5). Таким образом, объем ЭЖТ вносит независимый более значительный вклад в риск развития диастолической дисфункции ЛЖ, чем ИМТ и среднее АД.

С применением ROC-анализа показано, что ЭЖТ можно использовать для выявления пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ. Показатели ЭЖТ имели высокую прогностическую ценность для этой цели: площади под графиками полученных ROC-кривых статистически значимо отличались от 0,5 ( $p > 0,0001$ ) и с их 95% доверительными интервалами составили: для объема ЭЖТ (по МСКТ) 0,868 (0,796–0,941); для толщины ЭЖТ в систолу (по ЭхоКГ) – 0,909 (0,849–0,970); для толщины ЭЖТ в диастолу (по ЭхоКГ) – 0,831 (0,753–0,909); см. рисунок. При этом толщина ЭЖТ в систолу обладает наибольшим предсказательным потенциалом – AUC для этого показателя статистически значимо выше, чем AUC для объема ЭЖТ и толщины ЭЖТ в диастолу ( $p = 0,014$  и  $0,001$  соответственно). При этом AUC для объема ЭЖТ, измеренного с помощью «золотого стандарта» (метода МСКТ), статистически значимо не отличается от AUC для толщины ЭЖТ в диастолу ( $p = 0,118$ ).

В качестве критериев, указывающих на предположительное наличие диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов, взяты превышения пороговых значений (отрезных точек) по целевым признакам. Так, отрезные точки, полученные из условия максимизации индекса Юдена (точки Юдена), при указанных чувствительности (Se) и специфичности (Sp), составили: для толщины ЭЖТ в систолу – 7,5 мм (Se=78,3%, Sp=96,8%), для толщины ЭЖТ в диастолу – 4 мм (Se=80,7%, Sp=65,6%), для объема ЭЖТ – 100,52 мл (Se=85,5%, Sp=77,4%). Таким образом, в качестве критериев для диагностики диастолической дисфункции выделены 3 отрезные точки:

- Точка Юдена по толщине ЭЖТ в систолу (толщина ЭЖТ в систолу  $\geq 7,5$ ).
- Точка Юдена по толщине ЭЖТ в диастолу (толщина ЭЖТ в диастолу  $\geq 4$ ).
- Точка Юдена по объему ЭЖТ (объем ЭЖТ  $\geq 100,52$ ); табл. 6.

### Обсуждение

В ряде исследований показано, что ожирение является важным фактором риска возникновения диастолической дисфункции ЛЖ [13–15], являющейся основой в патогенезе развития сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса ЛЖ. Однако не до конца изучен механизм, приводящий к нарушению диастолической функции ЛЖ при ожирении. Недавние исследования показали связь между избыточным накоплением ЭЖТ и диастолической функцией ЛЖ в разных клинических ситуациях. М. Konishi и соавт. показали, что общий объем ЭЖТ независимо от других факторов связан с диастолической функцией ЛЖ у 229 пациентов, которым прове-

дена МСКТ для диагностики ИБС [16]. R. Fontes-Carvalho и соавт. доказали связь между объемом ЭЖТ и наличием диастолической дисфункции ЛЖ у 225 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [17]. В своей работе К. Nakanishi и соавт. продемонстрировали тесную связь между перивентрикулярной ЭЖТ, измеренной с помощью МСКТ, и диастолической функцией ЛЖ у пациентов с сохранной фракцией выброса, имеющих синусовый ритм, в анамнезе которых нет инфаркта миокарда [3].

В представленной работе впервые в рамках одного исследования проанализировали связь толщины ЭЖТ, измеренной методом ЭхоКГ как в систолу, так и в диастолу, с диастолической функцией ЛЖ. Выявили статистически значимую корреляционную связь толщины ЭЖТ, измеренной в систолу и диастолу, со всеми изучаемыми параметрами диастолической функции у пациентов с абдоминальным ожирением: прямая с E/Em; обратная с Emlat, Emsept, Em/Am, что позволяет сделать вывод о том, что с увеличением количества ЭЖТ ухудшается диастолическая функция ЛЖ. Кроме этого, продемонстрировали, что чем больше ИМТ, тем сильнее корреляционная связь с параметрами диастолической функции ЛЖ. Проведя логистический регрессионный анализ, мы сделали вывод о том, что ЭЖТ вносит независимый вклад в риск развития диастолической дисфункции ЛЖ более значительный, чем ИМТ и среднее АД, связь которых с нарушением диастолической функции ЛЖ давно известна. Таким образом, ЭЖТ может служить потенциальной терапевтической целью для предотвращения развития диастолической дисфункции, а оценка динамики данного показателя – маркером эффективности проводимого лечения. В представленном исследовании нами впервые оценена и доказана связь между измерением объема ЭЖТ с помощью МСКТ, являющимся «золотым стандартом» и измерением толщины ЭЖТ как в систолу, так и в диастолу с помощью ЭхоКГ, что позволяет сделать вывод о том, что ЭхоКГ – достаточно информативный метод для диагностики выраженности ЭЖТ. Нами проведен ROC-анализ, по результатам которого выявлены оптимальные точки выраженности ЭЖТ как предиктора диастолической дисфункции: толщина ЭЖТ в систолу  $\geq 7,5$  см, толщина ЭЖТ в диастолу  $\geq 4$  см, объем ЭЖТ  $\geq 100,52$  мл. При этом следует отметить, что толщина ЭЖТ в систолу обладала наибольшим предсказательным потенциалом для диастолической дисфункции ЛЖ.

### Заключение

В исследовании мы показали, что толщина ЭЖТ, измеренная с помощью ЭхоКГ в систолу ЛЖ, тесно коррелирует с объемом ЭЖТ, измеренным с помощью «золотого стандарта» МСКТ. Пороговыми значениями для оценки сердечно-сосудистого риска у лиц с ожирением могут служить толщина ЭЖТ в систолу больше 7,5 мм, в диастолу – 4,0 мм. Таким образом, измерение толщины ЭЖТ в систолу ЛЖ является не только упрощенным методом, но и является достаточно информативным, и может быть рекомендовано к использованию практикующими врачами для расчета риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Sengül C, Özveren O. Epicardial adipose tissue: A review of physiology, pathophysiology, and clinical applications. *Anatol J Cardiol* 2013; 13: 261–5.
- Ding J, Hsu FC, Harris TB et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358
- Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A. Relationships Between Periventricular Epicardial Adipose Tissue Accumulation, Coronary Microcirculation, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Can J Cardiol* 2017; 33 (11): 1489–97. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.001
- Блинова Н.В., Азимова М.О., Жернакова Ю.В. и др. Эпикардальная жировая ткань как маркер висцерального ожирения и ее связь с метаболическими параметрами и ремоделированием левых отделов сердца у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (9): 68–76. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000334 [Blinova N.V., Azimova M.O., Zhernakova J.V. et al. Epicardial adipose tissue as a marker of visceral obesity and its relationship with metabolic parameters and remodeling of the left heart in young people with abdominal obesity. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (9): 68–76. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000334 (in Russian).]
- Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003; 11: 304–10. DOI: 10.1038/oby.2003.45
- Klein AL, Abbara S, Agler DA et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26 (9): 965–1012.e15. DOI: 10.1016/j.echo.2013.06.023
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1311–9. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013
- Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (7): 1693–7. DOI: 10.1038/oby.2008.251
- Jeong J, Jeong MH, Yun KH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71 (4): 536–9.
- Nelson MR, Mookadam F, Thota V et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24 (3): 339–45.
- Mookadam F, Goel R, Alharthi MS et al. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views* 2010; 11: 103–8.
- Eroğlu S, Sade LE, Yıldırım A et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 211–7.
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004; 110: 3081–7.
- Russo C, Jin Z, Homma S et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1368–74.
- Share BL, La Gerche A, Naughton GA et al. Young women with abdominal obesity have subclinical myocardial dysfunction. *Can J Cardiol* 2015; 31: 1195–201.
- Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K et al. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction. *J Cardiol* 2012; 59: 344–51.
- Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1663–9.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Блинова Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Азимова Марина Олеговна** – аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinaazimovaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7186-7117

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, науч. секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Саидова Марина Абдулатиповна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Терновой Сергей Константинович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); рук. отд. томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4374-1063

**Железнова Екатерина Александровна** – преподаватель каф. кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

**Азимова Макка Ризвановна** – аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: azimovamak@gmail.com

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Nataliia V. Blinova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Marina O. Azimova** – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: marinaazimovaa@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7186-7117

**Juliya V. Zhernakova** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Marina A. Saidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

**Sergei K. Ternovoy** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0003-4374-1063

**Ekaterina A. Zheleznova** – teacher, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

**Makka R. Azimova** – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: azimovamak@gmail.com

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020