

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1830–1903)

Том 20 | №3 | 2023

Vol. 20 | No. 3 | 2023



Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 20, №3, 2023

«Системные гипертензии» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере артериальной гипертензии и ее осложнений, симптоматических гипертензий и легочной гипертензии. Год основания журнала – 2004.

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Периодичность: 4 раза в год.
УЧРЕДИТЕЛЬ: ООО «ИнтерМедсервис»
Префикс DOI: 10.38109

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 3 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 39212. Рекомендуемая стоимость по подписке 250 рублей.

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

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

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

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

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

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

Все права защищены. 2023 г.

КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО

ООО «ИнтерМедсервис»

Адрес: 121069, Россия,

г. Москва, Столовый пер., д. 6

E-mail: og@intermed.services

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 121069, Россия,

г. Москва, Столовый пер., д. 6

Телефон: +7 (495) 414-62-70

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.

ДИЗАЙН

ИП Егорычева Екатерина Валерьевна

ТИПОГРАФИЯ

Принтмэни

Остаповский проезд, д. 24,

г. Москва 109316, Российская Федерация

Подписано в печать: 20.10.2023

Дата выхода в свет: 25.10.2023

Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 20, №3, 2023

"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

Olgad 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Registration number: ПИ №ФЦ77-83917.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: LLC «InterMedservis»

DOI Prefix: 10.38109

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

Circulation: 3 000 copies.

CCatalogue "Pressa Rossii" 39212. Recommended subscription price 250 rubles.

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

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

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

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

of Open Access Journals (DOAJ),

Dimensions, Ulrich's

Periodicals Directory.

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

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

All rights reserved. 2023.

SALES DEPARTMENT

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

PUBLISHING HOUSE

«InterMedservis»

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

E-mail: og@intermed.services

EDITORIAL OFFICE

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

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

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Editor of the issue: Goncharova E.A.

DESIGN

Individual Entrepreneur
Egorycheva Ekaterina Valerievna

PRINTING HOUSE

Printmany
Ostapovsky proezd, 24, Moscow 109316,
Russian Federation

Signed to print: 20.10.2023

Date of publication: 25.10.2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Предикторы клинического ответа на специфическую терапию у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и дистальным типом поражения легочного сосудистого русла**
Валиева З.С., Ляпина И.Н., Мартынюк Т.В. 5
-
- Влияние СРАР-терапии на развитие реперфузионных поражений легких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией**
Елфимова Е.М., Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. 11
-
- Связь мочевой кислоты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией**
Мусаева Н.З., Ощепкова Е.В., Аксенова А.В., Гурциев Т.М., Чазова И.Е. 19
-
- Антигипертензивная эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у больных ИБС с ожирением и метаболическими нарушениями. По данным исследования CONSTANT**
Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. (от имени координационного комитета) 27
-
- Параметры жесткости сосудистой стенки у больных АГ с ожирением и нормальной массой тела после перенесенной новой коронавирусной инфекции**
Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Андреевская М.В., Блинова Н.В. 39
-
- Синдром обструктивного апноэ сна в континууме неконтролируемого течения артериальной гипертензии**
Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Хачатрян Н.Т., Ершов А.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. 47
-
- Характеристика пациентов с неспецифическим аортоартериитом и артериальной гипертензией по данным ретроспективного анализа**
Шамшилина В.А., Блинова Н.В., Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Чазова И.Е. 55
-

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Predictors of therapeutic response to specific therapy in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Zarina S. Valieva, Irina N. Lyapina, Tamila V. Martynyuk

5

Effect of CPAP therapy on the reperfusion lung injury after transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Elfimova E.M., Danilov N.M., Yarovoy S.Y., Mikhailova O.O.,
Litvin A.Yu., Matchin Yu.G., Chazova I.E.

11

Connection between uric acid and cardiovascular risk factors in hypertensive patients

Natavan Z. Musaeva, Elena V. Oshchepkova, Anna V. Aksenova,
Timur M. Gurtsiev, Irina E. Chazova

19

Antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with CAD, obesity and metabolic disorders. According to the CONSTANT study

Juliya V. Zhernakova, Irina E. Chazova (on behalf of the coordinating committee)

27

Arterial stiffness parameters in obesity and normal weight hypertensive patients after COVID-19

Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Marina V. Andreevskaya, Nataliya V. Blinova

39

Obstructive sleep apnea syndrome in the continuum of uncontrolled hypertension

Oksana O. Mikhailova, Evgeniya M. Elfimova, Narine T. Khachatryan,
Alekssei V. Ershov, Alexandr Yu. Litvin, Irina E. Chazova

47

Characteristics of patients with non-specific aortoarteritis and arterial hypertension based on retrospective analysis

Vera A. Shamshilina, Natalia V. Blinova, Novella M. Chikhladze,
Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova

55



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-5-10>
УДК 616.12-008.331+616.141+616.24-005.7

Предикторы клинического ответа на специфическую терапию у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и дистальным типом поражения легочного сосудистого русла

*Валиева З.С.¹, Ляпина И.Н.², Мартынюк Т.В.^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово 650002, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

Аннотация

Цель. Оценка клинического ответа пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) на специфическую терапию при отсутствии технической возможности проведения как операции легочной тромбэндартерэктомии, так и баллонной ангиопластики легочных артерий.

Материалы и методы. Проанализированы 53 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ, с дистальным поражением легочного сосудистого русла.

Для оценки эффективности проводимой специфической терапии пациенты были разделены по достижению трех и более факторов улучшения (функциональный класс I-II (ВОЗ), среднее давление в легочной артерии по данным катетеризации правых отделов сердца ≤ 40 мм рт. ст., ЛСС ≤ 400 дин \times см $^{-5}$, сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м 2 , снижение уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) $>30\%$ и увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы >30 м при динамической оценке к 12 месяцу наблюдения по сравнению с исходным уровнем).

Результаты. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и режиму специфической терапии. После предварительного отбора признаков с помощью оценки отношения шансов (ОШ) была выполнена множественная логистическая пошаговая регрессия, в результате получена модель прогноза клинического улучшения с чувствительностью (57,1%) и специфичностью (87,1%), $p=0,002$. Отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки на момент верификации диагноза неоперабельной ХТЭЛГ в 5,91 раза повышает шанс достижения клинического улучшения спустя 12 месяцев на фоне специфической терапии, тогда как отсутствие признаков ХСН – в 5,79 раз, а выявление недостаточности легочного клапана 0-1 степени по данным ЭхоКГ при установлении диагноза – в 9,2 раза, соответственно.

Заключение. При раннем назначении специфической терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, имеющих дистальный тип поражения, с отсутствием выраженного ремоделирования легочного сосудистого русла и явлений ХСН увеличивается шанс на лучший клинический ответ спустя 12 месяцев лечения.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, предикторы клинического ответа, специфическая терапия.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Валиева З.С., Ляпина И.Н., Мартынюк Т.В. Предикторы клинического ответа на специфическую терапию у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и дистальным типом поражения легочного сосудистого русла. Системные гипертензии. 2023;20(3):5-10. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-5-10>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 28.08.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 07.09.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 15.09.2023

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: **Валиева Зарина Солтановна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, E-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Ляпина Ирина Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-4649-5921

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Predictors of therapeutic response to specific therapy in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension

*Zarina S. Valieva¹, Irina N. Lyapina², Tamila V. Martynyuk^{1,3}

¹ A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy Boulevard, 6, Kemerovo 650002, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, st. Ostrovityanova, 1, Moscow 117997, Russian Federation

Summary

Aim. To assess therapeutic response to specific therapy in patients with distal CTEPH who are ineligible for surgical management as pulmonary endarterectomy (PEA) or balloon pulmonary angioplasty (BPA).

Materials and methods. The study included inoperable patients with CTEPH (n=53) who are ineligible for surgical management as pulmonary endarterectomy or balloon pulmonary angioplasty. The effectiveness of specific therapy were assessed after dividing the patients into improvement or non-improvement groups based on the following indicators: functional class I-II (WHO), mean pulmonary artery pressure according to right heart catheterization ≤ 40 mm Hg, pulmonary vascular resistance ≤ 400 dyn \times s \times cm⁻⁵, cardiac index $\geq 2,5$ L/min/m², decrease in N-terminal brain natriuretic peptide $>30\%$, and increase in 6-minute test distance >30 m at 12th-month follow-up compared to baseline parameters.

Results. There were no differences in groups by gender, age, and received specific therapy. Multiple logistic regression was performed, resulting in a model for predicting clinical improvement with sensitivity (57,1%) and specificity (87,1%), $p=0,002$. It was revealed, that the absence of the loss of pulmonary vascularity by X-ray at the time of verification of the diagnosis in patients with CTEPH by 5,91 times increases the chance of achieving clinical improvement after 12 months of the specific therapy, while the absence of signs of heart failure by 5,79 times, and degree of pulmonary valve insufficiency 0-1 according to echocardiography by 9,2 times, respectively.

Conclusion. Early initiation of specific therapy in inoperable CTEPH patients due to distal lesions with the absence of severe vascular remodeling and heart failure symptoms leads to the better therapeutic response after 12 months of treatment.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, predictors of therapeutic response, specific therapy.

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

Funding source. The authors declare that there is no sponsorship for the study.

Conflict of interests. The author of the article Tamila V. Martynyuk is a member of the editorial board of the Journal of Systemic Hypertension, but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

For citation: Zarina S. Valieva, Irina N. Lyapina, Tamila V. Martynyuk. Predictors of therapeutic response to specific therapy in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2023;20(3):5-10 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-5-10>

Information about authors:

***Corresponding author: Zarina S. Valieva**, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Irina N. Lyapina, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher at the Rehabilitation Laboratory, the Department of Clinical Cardiology, Cardiologist of pulmonary arterial hypertension center of consulting and diagnostic department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0002-4649-5921

Tamila V. Martynyuk, Dr. Of Sci. (Med.), the head of department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National medical research Centre of cardiology, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0002-9022-8097

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — жизнеугрожающая форма легочной гипертензии (ЛГ), вызванная обструкцией легочных сосудов остаточными организованными тромбами, приводящая к повышению сопротивления легочных сосудов (ЛСС), прогрессированию ЛГ и правожелудочковой недостаточности [1,2].

Стандартом лечения ХТЭЛГ является операция легочной тромбэндартерэктомии (ЛЭЭ). ЛЭЭ включает удаление всего обструктивного тромбоэмболического материала из легочных артерий. Операбельным считается пациент с проксимальным поражением легочных сосудов и значением ЛСС, пропорциональным степени обструкции [3].

Однако до 40% пациентов с ХТЭЛГ считаются неоперабельными. Кроме того, несмотря на то, что ЛЭЭ потенциально может излечить пациента от ЛГ, до 51% пациентов имеют резидуальную/персистирующую ЛГ после операции [4, 5].

При невозможности проведения оперативного лечения или при остаточной ЛГ после ЛЭЭ, в последние годы есть возможность проведения баллонной ангиопластики легочных артерий (БАП ЛА). Принцип БАП ЛА заключается в разрушении при помощи баллона организованных тромбов в сосудах [6]. БАП ЛА в настоящее время рекомендуется отдельно или в комбинации с медикаментозной специфической терапией риоцигуатом для лечения пациентов с ХТЭЛГ, которые технически неоперабельные или имеют неблагоприятное соотношение риск/польза для выполнения ЛЭЭ. Противопоказаниями для БАП ЛА служат те же факторы и сопутствующие заболевания, что и для любого стандартного эндovasкулярного вмешательства.

В плане медикаментозного лечения ХТЭЛГ только три исследования – исследование CHEST-1 фазы III (риоцигуат), исследование фазы III STREPH (трепростинил) и исследование фазы II MERIT-1 (мацитентан) – достигли своих первичных конечных точек [7]. Однако следует упомянуть, что на территории Российской Федерации только риоцигуат одобрен для лечения пациентов с ХТЭЛГ в качестве препарата первой линии для пациентов с неоперабельной и резидуальной/персистирующей ХТЭЛГ после ЛЭЭ [1]. Ингаляционный илопрост, силденафил и антагонисты рецепторов эндотелина в нашей стране для лечения пациентов с ХТЭЛГ рекомендованы в качестве препаратов второй и третьей линии [1,8].

Целью данной работы является анализ клинического ответа пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ на специфическую терапию, которым нет возможности проведения как ЛЭЭ, так и БАП ЛА.

Материал и методы

Проспективное исследование было проведено на базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki). Работа выполнена без заедствия грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Диагноз ХТЭЛГ установлен в соответствии с действующими рекомендациями [1]. После установления диагноза каждый пациент обсуждался междисциплинарной командой с участием кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, специалиста по интервенционным вмешательствам и лучевой диагностике. Критериями включения в данную работу были неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ, с невозможностью выполнения операции ЛЭЭ, а также БАП ЛА, а также с отсутствием противопоказаний к назначению ЛАГ-специфической терапии. Проанализированы 53 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ, с дистальным поражением легочного сосудистого русла. Для оценки эффективности проводимой специфической терапии пациенты были разделены по достижению трех и более факторов улучшения (функциональный класс I-II (ВОЗ), среднее давление в легочной артерии (срДЛА) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) ≤ 40 мм рт. ст., ЛСС ≤ 400 дин \times с \times см $^{-5}$, сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м 2 , снижение уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) $>30\%$ и увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы >30 м при динамической оценке к 12 месяцу наблюдения по сравнению с исходным уровнем). Данные показатели были взяты из таблицы стратификации риска, а также из рандомизированного клинического исследования REPLACE [1, 9].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. Параметры выборки оценивали стандартными методами описательной статистики для распределения, отличного от нормального. Сравнительный анализ проводили с помощью методов непараметрической статистики. Для качественных переменных

использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса, критерий Фишера (для групп менее 5 человек) и метод максимального правдоподобия (для трех независимых групп). Влияние количественных переменных оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни и теста Краскела-Уоллиса. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Анализ влияния нескольких независимых переменных на ответ на терапию проводили с использованием логистической регрессии.

Результаты

20 пациентов с ХТЭЛГ достигли три и более факторов клинического улучшения, из них 55,6% составили женщины в возрасте $57,9 \pm 12,9$ лет, таким образом, эти пациенты составили подгруппу клинического улучшения; у 33 пациентов (76,5% женщины, средний возраст $53,7 \pm 11,2$ года) было отмечено достижение <3 факторов спустя 12 месяцев лечения специфическими препаратами, и они составили подгруппу без улучшения. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и по принимаемой специфической терапии; большинство пациентов в обеих группах были на монотерапии (рис. 1).

При сравнении этих двух групп были продемонстрированы статистически значимые различия по ряду показателей, оцененных на момент верификации диагноза и инициации специфической терапии, которые представлены в таблице 1.

Для поиска предикторов благоприятного эффекта был выполнен анализ таблиц сопряженности по критерию Пирсона хи-квадрат с определением ОШ и построением графика форест-плот (рис. 2). Согласно логистическому анализу выявлено, что предикторами клинического ответа явились следующие показатели, оцененные на момент верификации диагноза: нормальная площадь правого предсердия (ПП) ($\geq 18 \text{ см}^2$), степень недостаточности трикуспидального и легочного клапанов (0-1), нормальный уровень общего билирубина (1,7-20,5 мкмоль/л), отсутствие обеднения периферического сосудистого рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки, регулярный прием антикоагулянтов и отсутствие признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН).

После предварительного отбора признаков с помощью оценки ОШ была выполнена множественная логистическая пошаговая регрессия, в результате получена модель прогноза клинического улучшения с чувствительностью (57,1%) и специфичностью (87,1%), $p=0,002$ (табл. 2).

Таким образом, отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки на момент верификации диагноза неоперабельной ХТЭЛГ в 5,91 раза повышает шанс достижения клинического улучшения спустя 12 месяцев на фоне специфической терапии, тогда как отсутствие признаков ХСН – в 5,79 раз, а выявление недостаточности легочного клапана 0-1 степени по данным ЭхоКГ при установлении диагноза – в 9,2 раза, соответственно.

Обсуждение

Важным вопросом в ведении пациентов с ХТЭЛГ является своевременная верификация диагноза и принятие решения о выборе тактики ведения. Говоря о пациентах с

неоперабельной ХТЭЛГ, у которых имеются противопоказания или невозможно проведение как хирургического, так и эндоваскулярного лечения, акцентируется внимание на своевременности назначения специфической терапии, одобренной при ХТЭЛГ. Прогнозируя эффект специфического лечения при неоперабельной ХТЭЛГ у пациентов, имеющих преимущественно дистальный тип поражения легочного артериального сосудистого русла, важно акцентировать внимание на состоянии пациента на момент верификации диагноза, своевременности назначенной терапии и ее объема [10]. Состояние пациента может быть отражено особенностями клинико-функционального статуса, выраженностью ремоделирования сердца на момент верификации ХТЭЛГ, демографическим статусом и ко-

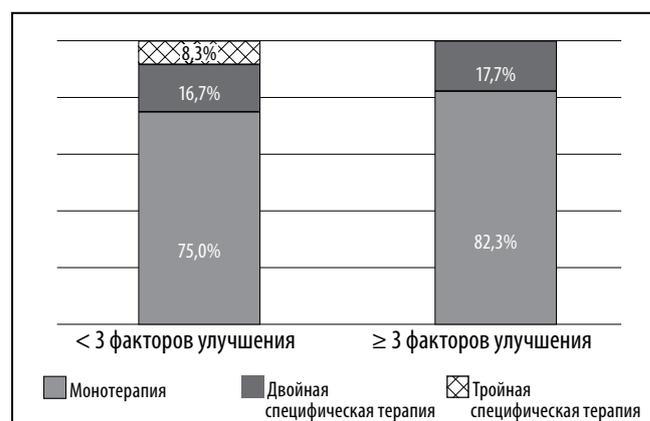


Рисунок 1. Режимы специфической терапии у пациентов, в зависимости от достижения факторов улучшения

Figure 1. Specific therapy regimens, depending on the achievements of improvement

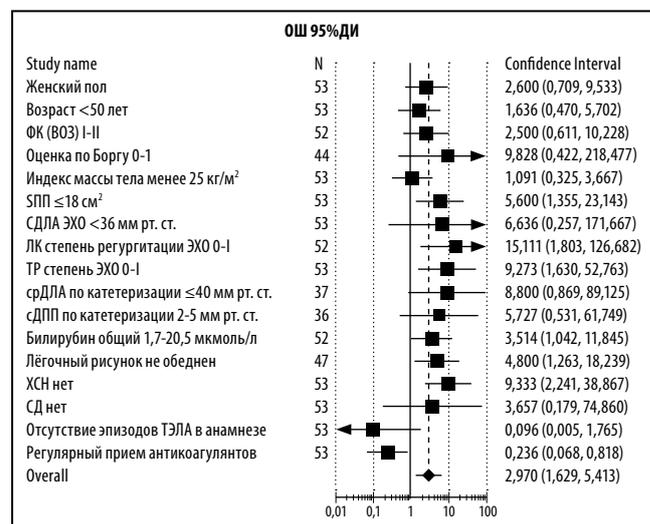


Рисунок 2. Предикторы, ассоциированные с благоприятным клиническим ответом пациентов с ХТЭЛГ (ОШ, 95% ДИ) спустя 12 месяцев специфической терапии.

Figure 2. Predictors associated with favorable response in patients with CTEPH (OR, 95% CI) after 12 months of specific therapy.

Примечание/Note: ФК – функциональный класс (WHO-FC – World Health Organization functional class), ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index), ЛК – легочный клапан (PV – pulmonary valve), ТР – трикуспидальная регургитация (TR – tricuspid valve regurgitation), срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary artery pressure), сДПП – среднее давление в правом предсердии (mRAP – mean right atrial pressure), СД – сахарный диабет (DM – diabetes mellitus), ТЭЛА – тромбоземболия в легочной артерии (PE – pulmonary embolism)

морбидной патологией. Данные факторы могут вносить свой вклад не только в характер течения заболевания, но и в особенности ответа пациента на назначенную специфическую терапию [11-13]. На настоящий момент активно продолжается поиск предикторов клинического ответа и факторов, прогнозирующих эффективность проводимой специфической терапии у группы пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ на основании как клинического статуса пациента, так и результатов инструментальных, в том числе инвазивных и не повсеместно распространенных методов обследования [12].

Результаты рутинных методов диагностики, выполнение которых доступно в повседневной клинической прак-

тике, как было показано в нашем исследовании, являются также крайне важными предикторами ответа пациента с ХТЭЛГ на специфическую терапию.

Так, в нашей работе было продемонстрировано, отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ на момент верификации диагноза в 5,9 раз повышает шанс достижения клинического улучшения спустя год принимаемой специфической терапии.

Таким образом, проведение рентгенографии органов грудной клетки дает ценную информацию не только в плане дифференциального диагноза, исключая наличие грубой патологии со стороны легочной ткани, вовлеченности

Таблица 1. Статистически значимые различия статуса на момент верификации диагноза в подгруппах пациентов с ХТЭЛГ, в зависимости от достижения клинического улучшения спустя 12 месяцев лечения

Table 1. Statistically significant differences at the time of diagnosis in subgroups of patients with CTEPH, depending on the achievement of clinical improvement after 12 months of treatment

Показатели	Подгруппа клинического улучшения (n=33)	Подгруппа без улучшения (n=20)	p
Одышка по Боргу, баллы	2,3 [2,2;2,8]	3,8 [2,9;4,1]	0,04
СПП, см ²	2,5 [2,0;3,0]	3,0 [2,6;3,7]	0,04
Выносящий тракт ПЖ, см	1,9 [1,7;2,1]	2,3 [2,0;2,5]	0,02
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт. ст.	80 [69;88]	88 [78;105]	0,01
Общий билирубин, мкмоль/л	15,5 [12,2;30,3]	27 [18,4;44,6]	0,03
Тромбокрит, %	0,22 [0,17;0,25]	0,18 [0,14;0,23]	0,03
СДЛА (КПОС), мм рт. ст.	77 [70;95]	94 [77;107]	0,01
сДПП (КПОС), мм рт. ст.	8 [6;12]	12 [11;16]	0,04
Отсутствие в анамнезе указания на эпизод ТЭЛА, n (%)	0	22%	0,03
Регулярный приема антикоагулянтов, (%)	29%	64%	0,01
Обеднение легочного рисунка, (%)	36%	73%	0,01
Недостаточность клапана ЛА, I/II/III/IV, (%)	35%/59%/6%/0	14%/37%/43%/6%	0,02
Недостаточность ТК, I/II/III/IV, (%)	35%/47%/18%/0	6%/67%/19%/8%	0,03
Хроническая обструктивная болезнь легких, (%)	0	22%	0,03
Хроническая сердечная недостаточность, (%)	18%	67%	0,0008
Фибрилляция/трепетание предсердий, (%)	0	20%	0,04

Примечание/Note: СПП – площадь правого предсердия (RAA – right atrial area), ПЖ – правый желудочек (RV – right ventricle), СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (sPAP – systolic pulmonary arterial pressure), ЭхоКГ – эхокардиография (ECHO – echocardiography), КПОС – катетеризация правых отделов сердца (RHC – right heart catheterization), сДПП – среднее давление в правом предсердии (mRAP – mean right atrial pressure), ТЭЛА-тромбоэмболия легочной артерии (PE – pulmonary embolism), ЛА – легочная артерия (PA – pulmonary artery), ТК – трикуспидальный клапан (TV – tricuspid valve)

Таблица 2. Характеристика итоговой модели логистической регрессии, демонстрирующей прогноз клинического улучшения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ спустя 12 месяцев приема специфической терапии

Table 2. Characteristics of the final logistic regression model demonstrating the prediction of clinical improvement in patients with inoperable CTEPH after 12 months of specific therapy

Предиктор	ОШ	95 % ДИ	p-значимость
Мужской пол	5,51	0,47-65,0	0,162
Возраст <50 лет	1,39	0,15-13,0	0,764
Функциональный класс (I-II)	2,09	0,16-27,0	0,556
Площадь правого предсердия ≤18 см ²	2,16	0,17-26,5	0,531
Отсутствие обеднения легочного рисунка по данным рентгенографии органов грудной клетки	5,91	0,78-44,8	0,021
Отсутствие хронической сердечной недостаточности	5,79	0,69-48,2	0,045
Недостаточность трикуспидального клапана 0-1 степени	3,04	0,20-45,7	0,41
Недостаточность легочного клапана 0-1 степени	9,20	0,65-129,4	0,031

левых отделов сердца, оценку сосудов малого круга кровообращения при ЛГ. Одним из признаков наличия ЛГ помимо увеличения ствола и главных ветвей ЛА, правых отделов сердца [14] является обеднение периферического рисунка, которое является следствием выраженного ремоделирования сосудов легочного русла, их сужения, перераспределения кровотока и приводит к «запустеванию» дистального русла, за счет чего повышается прозрачность легочных полей. Данный признак уже выявляется при наличии высокой ЛГ, когда имеется выраженное ремоделирование сосудистого русла. Соответственно более раннее начало терапии, еще до выраженного изменения со стороны сосудистого русла, может привести к лучшему клиническому ответу.

Согласно результатам нашего исследования, еще одним предиктором клинического улучшения спустя 6 месяцев на фоне назначенной специфической терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ явилось отсутствие признаков ХСН на момент верификации диагноза ОШ 5,79 [0,69; 48,2], $p=0,04$. Как правило, большинство пациентов с ХТЭЛГ уже поступают с развернутой картиной ХСН, что свидетельствует о поздней диагностике заболевания [13].

Важность развернутого протокола трансторакальной ЭхоКГ и проведения исследования на экспертном уровне еще раз доказывают результаты нашей работы. Помимо классических показателей, отражающих структурно-функциональные особенности миокарда желудочков, характер ремоделирования камер сердца, которые долж-

ны оцениваться согласно рекомендациям [8], мы оценили степень недостаточности легочного клапана, являющейся прямо пропорциональной степени ЛГ. В нашей работе продемонстрировано, что при наличии невыраженной недостаточности легочного клапана 0-1 степени в 9,2 раза увеличивается шанс благоприятного клинического ответа на проводимую специфическую терапию пациентам с неоперабельной ХТЭЛГ, имеющих дистальный тип поражения легочного сосудистого русла.

Таким образом, своевременная верификация диагноза и комплексный подход к оценке исходного статуса пациента с неоперабельной ХТЭЛГ, позволит предсказать эффект назначаемой терапии и сформировать алгоритм более раннего динамического наблюдения при необходимости. Это в свою очередь повлияет на своевременное выявление признаков прогрессирования заболевания и принятие возможных мер, направленных на стабилизацию и улучшение статуса пациента с ХТЭЛГ.

Заключение

Таким образом, при раннем назначении специфической терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, имеющих дистальный тип поражения, с отсутствием выраженного ремоделирования легочного сосудистого русла и явлений ХСН увеличивается шанс на лучший клинический ответ спустя 12 месяцев лечения.

Список литературы:

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;(1):6-43. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian association of cardiology (eac) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
2. Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения. Терапевтический архив. 2022;94(7):791-796. [Valieva ZS, Martynuk TV. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter.Arkh.).2022;94(7):791-796. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.0403660.2022.07.201741>
3. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2017;26(143):160111. <https://doi.org/10.1183/16000617.01111-2016>
4. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011 Nov 1;124(18):1973-81. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969018. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
5. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. Circulation. 2016 May 3;133(18):1761-71. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052413; PMCID: PMC5860739. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>
6. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, Poch D, Ang L, Behnamfar O, Patel MP, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. J Am Coll Cardiol. 2018 May 29;71(21):2468-2486. PMID: 29793636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.009>
7. Kim NH, Papamatheakis DG, Fernandes TM. Evolution of randomized, controlled studies of medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2021;11(2):20458940211007373. <https://doi.org/10.1177/20458940211007373>
8. Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5231. [Valieva Z.S., Martynuk T.V. Choice of specific and anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension, depending on operability status. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(3):5231. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5231>
9. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL. REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(6):573-584. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4)
10. Yang J, Madani MM, Mahmud E, Kim NH. Evaluation and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Chest. 2023;164(2):490-502. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.029>
11. Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. Пульмонология. 2020;30(4):427-436. [Taran I.N., Belevskaya A.A., Valieva Z.S., Saidova M.A., Martynuk T.V. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. Pulmonologiya. 2020;30(4):427-436. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436>
12. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, Hoepfer MM. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jun 5;53(6):1802004. PMID: 30923187; PMCID: PMC6551213. <https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018>
13. Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра. Терапевтический архив. 2021;93(9):1058-1065. [Valieva ZS, Martynuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. Terapevticheskiy arkhiv. 2021;93(9):1058-1065. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201037>
14. Коробкова И.З., Лазуткина В.К. Традиционное рентгенологическое исследование в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний: Глава в кн.: «Руководство по кардиологии в 4-х томах». Под ред. Чазова И.Е. — М.: Практика, 2014. — С. 407-480. [Korobkova I.Z., Lazutkina V.K. Traditional X-ray examination in the diagnosis of cardiovascular diseases: Chapter in the book: "Guide to Cardiology in 4 volumes." Ed. Chazova I.E. — М.: Praktika, 2014. — P. 407-480. (In Russ.)].



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-11-18>
УДК (UDC) 616.24-005.7+616-005.755

Влияние СРАР-терапии на развитие реперфузионных поражений легких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией

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

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

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

Аннотация

Цель. Оценить влияние неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в режиме СРАР (continuous positive airway pressure) на развитие реперфузионного отека легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА) у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с ХТЭЛГ, которым проводился первый этап ТЛА. Профилактика реперфузионного отека проводилась с применением НИВЛ в режиме СРАР начиная с раннего послеоперационного периода в сочетании с кислородотерапией и диуретической терапией (по показаниям). Оценка наличия и степени выраженности отека легких проводилась по клиническим признакам и данным мультиспиральной компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки.

Результаты. Пациенты после ТЛА находились на СРАР-терапии: среднее давление: $10,0 \pm 0,7$ гПа. В течение 1-х суток среднее время использования составило: 990 ± 417 мин. Продление СРАР-терапии >1 суток было у 26 (37%) пациентов. В зависимости от тяжести реперфузионного поражения легких пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (1 степень, $n=42$) и группа 2 (3-4 степень, $n=12$). За время наблюдения не было зафиксировано случаев тяжелого реперфузионного отека (5 степени), ни в одном случае не потребовалось применение инвазивной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Осложнений СРАР-терапии не зафиксировано.

Количество сегментов ЛА, в бассейне которых проведено ТЛА, и Δ РFG не различались, однако индекс PEPSI был выше в группе 2: $41,9 [16,0; 57,9]$ vs $80,5 [52,5; 111,25]$, $p=0,0146$. Количество дней до выписки после ТЛА у пациентов группы 2 было выше: $4,0 [3,9; 5,5]$ vs $7,0 [4,6; 10,0]$ дней, $p=0,013$. Несмотря на развитие реперфузионного отека, перед выпиской значения SpO_2 в группе 2 были сопоставимы с исходным: $93,0 [89,9; 94,2]$ vs $93,0 [89,7; 94,4]$

Заключение. Превентивное применение НИВЛ в режиме СРАР, начиная с раннего послеоперационного периода, является безопасным и позволяет добиться оптимального клинического результата у пациентов даже с резвившимся реперфузионным поражением легких средней и тяжелой степени на фоне больших объемов хирургического вмешательства.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий, реперфузионный отек легких, СРАР-терапия, неинвазивная вентиляция легких.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Елфимова Е.М., Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Влияние СРАР-терапии на развитие реперфузионных поражений легких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Системные гипертензии. 2023;20(3):11-18. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-11-18>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 19.09.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 22.09.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 25.09.2023

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Елфимова Евгения Михайловна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории апноэ сна, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-65-43, e-mail: eelfimova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Яровой Сергей Юрьевич, младший научный сотрудник, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Михайлова Оксана Олеговна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории апноэ сна, отдел гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, тел: 8 (495) 414-65-43, e-mail: ox.mik@mail.ru, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории апноэ сна, отдел гипертонии, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, тел: 8(495) 414-68-34, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., заведующий отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №2, ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, тел.: 8 (495) 414-68-53, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0200-852X

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гипертонии, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, тел: 8(495) 414-61-33, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Effect of CPAP therapy on the reperfusion lung injury after transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

*Elfimova E.M.¹, Danilov N.M.¹, Yarovoy S.Y.¹, Mikhailova O.O.¹, Litvin A.Yu.^{1,2}, Matchin Yu.G.¹, Chazova I.E.¹

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

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

Abstract

Aim. To evaluate the effect of non-invasive ventilation (NIV) in CPAP (continuous positive airway pressure) mode on the development of reperfusion pulmonary edema after percutaneous balloon pulmonary angioplasty (BPA) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods. The study included 70 patients with CTEPH who underwent the first stage of BPA. Prevention of reperfusion edema was carried out using NIV in the CPAP mode starting from the early postoperative period in combination with oxygen and diuretic therapy (as needed). The presence and severity of pulmonary edema was assessed based on clinical signs and data from computed tomography or chest radiography.

Results. Patients after BPA were on CPAP therapy: average pressure: 10.0±0,7 hPa. During 1st day, the average time of use was: 990±417 minutes. Prolongation of CPAP therapy >1 day occurred in 26 (37%) patients. Depending on the severity of reperfusion edema to the lungs, patients were divided into 2 groups: group 1 (grade 1, n=42) and group 2 (grade 3-4, n=12). During the observation period, there were no cases of severe reperfusion edema (grade 5), and no cases required the use of invasive ventilation or extracorporeal membrane oxygenation. No complications of CPAP therapy were recorded.

The number of PA segments and ΔPFG did not differ, but the PEPsi index was higher in group 2: 41,9 [16,0; 57,9] vs 80,5 [52,5; 111,25], p=0,0146. The number of days before discharge after BPA in patients of group 2 was higher: 4,0 [3,9; 5,5] vs 7,0 [4,6; 10,0] days, p=0,013. Despite the development of reperfusion edema, before discharge the SpO₂ values in group 2 were comparable to the baseline: 93,0 [89,9; 94,2] vs 93,0 [89,7; 94,4]

Conclusion. Preventive use of NIV in the CPAP mode, starting from the early postoperative period, is safe and makes it possible to achieve optimal clinical results in patients even with moderate and severe lung reperfusion edema after large volumes of surgical intervention.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, percutaneous balloon pulmonary angioplasty (BPA), reperfusion pulmonary edema, CPAP therapy, non-invasive ventilation.

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

Founding source. The authors declare that there is no sponsorship for the study.

Conflict of interests. Author of the article Chazova I.E. is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

For citation: Elfimova E.M., Danilov N.M., Yarovoy S.Y., Mikhailova O.O., Litvin A.Yu., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Effect of CPAP therapy on the reperfusion lung injury after transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):11-18 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-11-18>

Information about authors:

***Corresponding author: Evgeniya M. Elfimova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior researcher, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-65-43, e-mail: eelfimova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: ndanilov1@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Sergey Yu. Yarovoy, Cand. of Sci. (Med.), Hypertension Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: doctoryarovoy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1982-3061

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

Alexandr Yu. Litvin, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology; Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Yuri G. Matchin, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: yumatchin@gmail.com, 8 (495) 414-68-53, ORCID: 0000-0002-0200-852X

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. Of RAS, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: c34h@yandex.ru, tel.: 8 (495) 414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является нечастым, но крайне тяжелым осложнением острой легочной эмболии и характеризуется организованной сосудистой окклюзией легочных артерий [1]. Согласно Европейским и Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ХТЭЛГ, эндартерэктомия из легочных артерий рекомендуется в качестве метода выбора для подходящих пациентов с ХТЭЛГ. Однако около 40% пациентов с ХТЭЛГ не подлежат хирургическому лечению из-за дистального типа поражений или наличия сопутствующих заболеваний [2]. В связи с этим, медикаментозная терапия и интервенционное лечение с помощью транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА) также рекомендуется в терапевтическом алгоритме ХТЭЛГ [3,4].

Роль ТЛА при неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ хорошо известна: растущий опыт свидетельствует о том, что ТЛА является эффективным вариантом лечения для пациентов с ХТЭЛГ, которые не являются кандидатами на легочную эндартерэктомию. Но несмотря на то, что количество выполненных ТЛА в год продолжает увеличиваться во всем мире, важно отметить, что эта чрескожная процедура имеет определенные риски осложнений, включая повреждение непосредственно легочных артерий и повреждение легких в результате отека или кровоизлияния.

Реперфузионное поражение легких после ТЛА по различным источникам встречается от 30% до 60% [5,6,7]. Смертность варьируется от 0% до 10%, в среднем около 2%, при этом смерть напрямую связана с повреждением легких более чем в половине случаев [8].

Целью нашего исследования является изучение влияния неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в режиме СРАР (continuous positive airway pressure) с применением портативных СРАР-аппаратов и рото-носовым лицевым интерфейсом на частоту развития среднетяжелого реперфузионного отека легких после транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий у пациентов с ХТЭЛГ.

Материал и методы

Работа проводится на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального бюджетного государственного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом.

В данный анализ включено 70 пациентов с установленным диагнозом ХТЭЛГ, которым была проведена первая процедура ТЛА. Всем больным предварительно было проведено обследование и определена тактика лечения согласно российским и европейским рекомендациям по

диагностике и лечению ХТЭЛГ мультидисциплинарной комиссией, включающей кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга.

Критериями включения в исследование были: подписание информированного согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных; возраст >18 лет; наличие хронических/ организованных тромбов/ эмболов в лёгочных артериях по данным инвазивной ангиопульмонографии, которые доступны для проведения эндоваскулярного вмешательства; срДЛА >25 мм рт. ст., давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст., ЛСС >240 дин×сек/см⁵ в покое по данным катетеризации правых отделов сердца; невозможность выполнения операции тромбэндартерэктомии из лёгочной артерии по одной из причин (высокий периоперационный риск при ЛСС >1200 дин×сек/см⁵, недоступное для хирургического лечения поражение лёгочных артерий (в т.ч. дистальный тип поражения), тяжёлая дисфункция правого желудочка, тяжёлые и средней степени тяжести интерстициальные и обструктивные заболевания лёгких, сопутствующая выраженная дисфункция других органов на фоне хронической сердечной недостаточности, кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде, невоз-

можность проведения искусственного кровообращения с циркуляторным арестом, отказ пациента от операции); решение о направлении пациента на ТЛА мультидисциплинарной комиссией.

Критериями исключения были: верифицированная ЛГ любой другой этиологии, кроме ХТЭЛГ; выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/час); тяжёлые нарушения ритма сердца; указание на непереносимость рентгеноконтрастных препаратов или аллергическую реакцию на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе; давность последней острой тромбоэмболии лёгочной артерии менее 3 месяцев; нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 месяца; острый воспалительный процесс любого происхождения; необходимость значительной коррекции поддерживающей диуретической или антикоагулянтной терапии в течение последних 3 месяцев; крайне тяжёлое состояние пациента, не позволяющее провести эндоваскулярное вмешательство.

Гендерный состав выборки был следующим: мужчин – 56%, женщин – 44%; медиана возраста составила 63,0 [53,0; 70,0] лет.

Основные клинические характеристики группы и исходные данные катетеризации правых отделов сердца (КПОС) представлены в таблице 1. Значения представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей: Ме [Q1; Q3]; абсолютного и относительно количества случаев: n (%).

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) проводилась по стандартному протоколу с применением четырехканального катетера Свана-Ганца (длина 110 см, диаметр 6F (Swan-Gantz CCO CEDV, Edwards Lifescience, Irvine, CA, США). Давление в правом предсердии (ДПП), давление в правом желудочке (ДПЖ), СДЛА, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) определялось при прямой манометрии. Уровень SvO₂ измерялся в пробе крови из легочной артерии, уровень SpO₂ оценивался по данным пульсоксиметрии на пальце руки. Непрямой метод Фика применялся для расчета сердечного выброса и дальнейшего определения сердечного индекса (СИ) и ЛСС.

После проведения диагностической части выполнялся первый этап ангиопластики легочных артерий с баллонированием одной или нескольких сегментарных артерий и их ветвей. Объем и топография вмешательства определились оперирующим хирургом [9].

Во время каждого вмешательства проводилась оценка прироста степени легочного кровотока (Δ Pulmonary Flow Grade (ΔPFG)), рассчитывался предиктивный индекс развития реперфузионного отека легких – индекс PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index).

Для профилактики развития реперфузионного поражения легких после вмешательства всем пациентам проводилась неинвазивная вентиляция в режиме СРАР с применением портативных СРАР-аппаратов и рото-носовым лицевым интерфейсом в течение не менее чем 24-х часов. После использования СРАР-аппарата, с его внутренней карты памяти считывались данные по времени использования прибора, наличию утечки, уровню давления [4]. Наряду с СРАР для снижения риска реперфузионного поражения использовалось горизонтальное положение больного после вмешательства на контралатеральной стороне (на боку), при наличии показаний – форсированный диурез и кислородотерапия.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

Параметр	Значение
Возраст, лет	63,0 [53,0; 70,0]
Пол	М 39 (56%)
	Ж 31 (44%)
ФК	I ФК – 0 (0%);
	II ФК – 19 (27%);
	III ФК – 49 (70%);
	IV ФК – 2 (3%)
Т6МХ, м	385,0 [320; 474]
BNP, пг/мл	187,2 [89,4; 367,4]
СДЛА, мм рт. ст.	85,0 [67,0; 101,0]
срДЛА, мм рт. ст.	48,0 [41,0; 56,0]
ДПП, мм рт. ст.	9,0 [6,0; 14,0]
ДПЖ, мм рт. ст.	15,0 [12,0; 21,0]
SpO ₂ , мм рт. ст.	92,5 [89,0; 97,0]
SvO ₂ , мм рт. ст.	55,0 [50,0; 62,0]
СВ, л/мин	3,4 [2,8; 3,9]
СИ, л/мин/м ²	1,8 [1,5; 2,1]
ЛСС, дин×сек/см ⁵	984,0 [782,0; 1272,0]

Примечание/Note: ФК – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (FC – functional class according to the classification of the World Health Organization); Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6-minute walk test); BNP – мозговой натрийуретический пептид (BNP – brain natriuretic peptide); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (MPAP – mean pulmonary artery pressure); ДПП – среднее давление в правом предсердии (MRAP – mean right atrial pressure); ДПЖ – среднее давление в правом желудочке (RVP – Right Ventricular Pressure); SpO₂ – сатурация артериальной крови (SpO₂ – arterial blood saturation); SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови (SvO₂ – saturation of mixed venous blood); СВ – сердечный выброс (CO – cardiac output); СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance).

Оценка развития реперфузионного отека проводилась клинически (кашель, кровохарканье, хрипы при аускультации легких, снижение сатурации $>3\%$ от исходного уровня, усиление одышки) через 1, 24, 48 и 72 часа и рентгенологически (рентгенография органов грудной клетки или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в течение 72 часов после вмешательства. Степень тяжести реперфузионного поражения оценивалась по шкале «Модифицированная классификация реперфузионного отека легких» (табл. 2) [10].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 и с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения оценивалась методом Колмогорова-Смирнова. Данные непрерывных величин с ненормальным распределением представлены в виде: медиана (Мед) и верхний и нижний квартили. Проверка гипотез о различии групп проводилась с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни. При анализе таблиц сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых и построение моделей логистической регрессии. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

Баллонная ангиопластика легочных артерий была проведена всем 70-ти пациентам, количество баллониро-

ванных сегментарных артерий за первый этап у каждого пациента составило от 1 до 7, в среднем $1,8 \pm 1,3$. Вмешательства были проведены на 127 сегментарных артериях и 6 долевых артериях. Медиана Δ PFPG составила 3,0 [2;5], медиана индекса PEPSI 42,7 [25;59].

После вмешательства всем пациентам в течение 30 минут была инициирована респираторная поддержка: НИВЛ в режиме CPAP и при наличии показаний (снижение сатурации более чем на 3%) – длительная кислородотерапия.

Длительная кислородотерапия применялась у 21 (30%) пациента в раннем послеоперационном периоде (средний поток O_2 – $3,9 \pm 2,7$ л/мин), у 24 (34,2%) пациентов в течение 72-х часового периода наблюдения (средний поток O_2 – $3,2 \pm 1,8$ л/мин).

Все пациенты находились на CPAP-терапии: среднее давление при инициации терапии: $10,0 \pm 0,7$ (минимально 8, максимально 12) гПа. В течение первых суток после оперативного вмешательства среднее время использования CPAP-терапии составило: 990 ± 417 мин ($16,5 \pm 7,0$ часов), среднее суммарное время применения CPAP-терапии после оперативного вмешательства составило: 1776 ± 1443 мин ($29,6 \pm 24,0$ часов). Продление в связи с прогрессированием клинических признаков реперфузионного отека CPAP-терапии >24 часов было проведено 26 (37%) пациентам, среднее время применения аппарата в этом случае составило: 2526 ± 1568 мин (42 ± 26 часов)

Серьезных осложнений CPAP-терапии не было зафиксировано ни у одного пациента, переносимость CPAP-терапии была удовлетворительной; у одной пациентки отмечалась аллергическая реакция на маску (гиперемия лица, регрессировала самостоятельно в течение нескольких часов после отлучения от маски), от продолжения CPAP-терапии пациентка отказалась.

Проявления реперфузионного отека легких были выявлены: в раннем послеоперационном периоде – у 13 пациентов (18,5%), в течение 72-х часового периода наблюдения – у 33 пациентов (47%). Среднетяжелый реперфузионный отек (степень 3-4) был диагностирован у 12 (17,1%) пациентов. За время наблюдения не было зафиксировано случаев тяжелого реперфузионного отека (5 степени), ни в одном случае не потребовалось применения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Все случаи отека 2-4 степени были успешно купированы на фоне CPAP-терапии в комбинации с применением кислородотерапии и петлевых диуретиков (по показаниям).

При оценке насыщения крови кислородом методом пульсоксиметрии в общей выборке было выявлено снижение SpO_2 в раннем послеоперационном периоде (п/о): $93,4 \pm 3,3\%$ _{исходно} vs $91,2 \pm 5,3\%$ _{п/о}, $p = 0,002$ и повышение значения перед выпиской: $94,3 \pm 2,8\%$ (р (п/о vs выписка) = $0,001$; р (исходно vs выписка) = $0,089$).

При анализе клинических исходов между пациентами с 1-ой и 2-ой степенью отека различий по количеству дней до выписки ($4,0$ [3,0; 6,0] vs $5,0$ [4,0; 8,0] дней, $p = 0,1485$), выявлено не было.

В зависимости от тяжести реперфузионного поражения легких пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (1 степень отека, $n = 42$) и группа 2 (3-4 степень отека, $n = 12$).

Таблица 2. Модифицированная классификация реперфузионного отека легких
Table 2. Modified classification of reperfusion pulmonary edema

Степень реперфузионного отека	Определение
1	отсутствуют рентгенологические признаки реперфузионного отека
2	легкий реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 1 сегмента легких), не требующий назначения дополнительной терапии или купируются при ингаляции O_2 1-2 л/мин
3	среднетяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 2-3 сегментов легких), требующий назначения O_2 до 5 л/мин на сутки и более, внутривенного введения фuroсемида
4	среднетяжелый или тяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (в пределах 2 долей легких), требующий перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких
5	очень тяжелый реперфузионный отек по данным рентгенографии или МСКТ (обширный отек, распространяющийся на оба легких), требующий перевода пациента на инвазивную вентиляцию легких

Полная характеристика групп представлена в таблице 3.

В сравнении с остальными участниками исследования (группа 1), больные со среднетяжелым реперфузионным поражением легких (группа 2), не отличались по возрасту, исходным значениям BNP и Т6МХ. Однако данная группа больных исходно имела значимо более высокие ФК, уровень СДЛА, срДЛА и ЛСС и более низкое значение SpO₂. Во время проведения ТЛА количество сегментов, на которых проведено вмешательство, и ΔPFG не различались, однако значение PEPSI было значимо выше в группе пациентов с реперфузионным поражением легких: 41,9 [16,0; 57,9] vs 80,5 [52,5; 111,25], p=0,0146. Кроме того, в группе 2 чаще отмечались осложнения (0 (0%) vs 2 (16,6%), p<0,05) и кровохарканье во время ТЛА (0 (0%) vs 2 (16,6%), p<0,05), а также процент пациентов со снижением уровня SpO₂: 4,7% vs 33,3%, с сохранением такой же тенденции через сутки после вмешательства: 17% vs 33%, p<0,05

Использование СРАР-терапии в первые сутки после ТЛА, среднее давление воздуха и средняя утечка из-под маски не различались между группами. В свою очередь, пациенты второй группы требовали более длительной СРАР-терапии – среднее суммарное (Σ) время использования СРАР-аппарата составило: 2282,0 [1164,0; 3498,0] vs 1400,0 [843,5; 1908,0] мин, p=0,009. Количество дней до выписки после ТЛА у пациентов при развитии реперфузион-

ного отека 3-4 степени также было значимо больше: 7,0 [5,0; 8,0] vs 4,0 [3,0; 6,0] дней, p=0,013. Кроме того, уровень сатурации крови кислородом в группе 2 значимо не отличался от исходного (p=0,843), в то время как в группе 1 было отмечено повышение значений данного показателя (p=0,01).

По показателям давления в легочных артериях, значения которых статистически значимо различались между группами, проведены ROC-анализы с целью определения пороговых значений. Впоследствии построены однофакторные модели логистической регрессии для вычисления отношения шансов развития реперфузионного отека.

Так, исходное срДЛА >44 мм рт. ст. было ассоциировано с развитием реперфузионного отека (3-4 ст.): AUC=0,73 (95% ДИ 0,61-0,84), p<0,001, чувствительность 92,6%, специфичность 60,0%; ОШ 18,8 (95% ДИ 3,7-95,1, p<0,001).

На нашей выборке пациентов значение PEPSI >35,5 не оказалось фактором, ассоциированным с развитием реперфузионного отека легких (p=0,25). Однако учитывая наличие значимых различий между группами по индексу PEPSI, был проведен анализ для выявления связи между уровнем PEPSI и развитием реперфузионного поражения легких 3 и 4 степени.

Пороговое значение индекса PEPSI в отрезной точке, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 53,0. Наличие отека 3-4 степени прогнозиро-

Таблица 3. Характеристика пациентов в зависимости от тяжести реперфузионного поражения легких
Table 3. Characteristics of patients depending on the severity of reperfusion lung injury

	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=12)	p
Возраст, лет	64,0 [57,0; 71,1]	63,0 [59,0; 69,5]	0,765
BNP (исх), пг/мл	149,2 [83,04; 233,5]	315,0 [142,3; 577,5]	0,111
Т6МХ, м	400 [313,0; 492,5]	387,0 [325,0; 473,0]	0,773
СДЛА, мм рт. ст.	73,0 [59,0; 95,0]	101,0 [96,0; 114,0]	0,003
срДЛА, мм рт. ст.	42,0 [36,04 52,0]	57,0 [49,0; 78,0]	0,003
ЛСС, динхсек/см ⁵	851,0 [554,8; 1136,0]	1253,3 [1000; 1780,0]	0,006
ФК	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,000
ΔPFG	3 [2,0; 6,0]	4,0 [2,9; 6,0]	0,503
Индекс PEPSI	41,9 [16,0; 57,9]	80,5 [52,5; 111,25]	0,014
Количество сегментов, на которых проведено вмешательство	1,0 [1,5; 2,3]	2,0 [1,2; 3,2]	0,493
SpO ₂ (исх), %	94,2 [93,4; 95,1]	93,0 [89,9; 94,2]	0,029
SpO ₂ (после вмешательства), %	92,5 [90,8; 94,1]	88,5 [83,1; 94,0]	0,111
% пациентов со ↓ SpO ₂	17%	33%	0,202
Ср. время использования СРАР-терапии (1 сут), мин	1009,0 [780,0; 1440,0]	840,0 [630,0; 1164,0]	0,265
Ср. Σ время использования СРАР-терапии, мин	1400,0 [843,5; 1908,0]	2282,0 [1164,0; 3498,0]	0,009
Среднее давление, гПа	10,0 [10,0; 10,0]	10,0 [10,0; 12,0]	0,410
Средняя утечка, %	0,0 [0,6; 6,5]	0,2 [0,8; 3,5]	0,663
Кровохарканье (во время ТЛА)	0 (0%)	2 (16,6%)	
Снижение SpO ₂ >3% от исходного (во время ТЛА)	2 (4,7%)	4 (33,3%)	
SpO ₂ (перед выпиской), %	95,2 [93,4; 95,9]	93,0 [89,7; 94,4]	0,000
Количество дней до выписки	4,0 [3,0; 6,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,012

Примечание/Note: ФК – функциональный класс по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (FC – functional class according to the classification of the World Health Organization); Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы (6MWT – 6-minute walk test); BNP – мозговой натрийуретический пептид (BNP – brain natriuretic peptide); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (MPAP – mean pulmonary artery pressure); SpO₂ – сатурация артериальной крови (SpO₂ – arterial blood saturation); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); ΔPFG – Δ Pulmonary Flow Grade; PEPSI – Pulmonary Edema Predictive Scoring Index; СРАР-терапия – терапия постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure)

валось при значении индекса PEPSI выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 71,9%, соответственно. Прогностическая ценность положительного результата составила 43,8%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 92,0%. Площадь под ROC-кривой составила $0,799 \pm 0,095$ с 95% ДИ: 0,613-0,984. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,007$) (рис. 1).

Обсуждение

В данном исследовании мы обнаружили, что реперфузионное поражение легких среднетяжелой степени (степень 3-4) при профилактическом использовании СРАР-терапии не являлось частым осложнением при проведении ТЛА и было зафиксировано только у 17,1% пациентов. Риск отека был выше у пациентов с более тяжелыми исходными показателями легочной гемодинамики и худшим функциональным статусом, а также при большем объеме хирургического вмешательства. Частота развития среднетяжелого и тяжелого отека легких у пациентов нашего исследования не отличается от данных других центров, в то время как включенные в наше исследование пациенты имели более тяжелое течение ХТЭЛГ [11].

Впервые Inami et al. разработали и внедрили в практику индекс PEPSI для прогнозирования риска реперфузионного поражения легких после ТЛА. Высокий показатель PEPSI был связан с высоким риском развития отека, значение PEPSI менее 35,4 имело 92,3% отрицательное прогностическое значение после ТЛА [10].

В нашей работе было показано, что превентивное применение НИВЛ в режиме СРАР и кислородотерапии (по показаниям), начиная с раннего послеоперационного пе-

риода, позволяет превысить значение PEPSI в 35,4 при проведении баллонной ангиопластики легочных артерий – без негативной клинической динамики у пациентов перед выпиской из стационара.

В группе пациентов, у которых произошло развитие реперфузионного поражения легких 3 и 4 степени медиана индекса PEPSI составила 80,5 [52,5; 111,25]. Пороговое значение показателя PEPSI в отрезной точке, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 53,0. Развитие среднетяжелого и тяжелого реперфузионного поражения легких при превышении данной величины прогнозировалось с чувствительностью и специфичностью модели – 77,8% и 71,9%. Однако даже при превышении индекса PEPSI >53 ни одному из пациентов не потребовалось проведение ИВЛ или ЭКМО. Все случаи реперфузионного поражения легких регрессировали при применении СРАР-терапии, диуретиков и кислородотерапии.

Развитие реперфузионного поражения среднетяжелой и тяжелой степени было ассоциировано с увеличением койко-дня после проведенной операции – в сравнении с пациентами с 1 степенью отека (7,0 [5,0; 8,0] vs 4,0 [3,0; 6,0], $p=0,0128$). В то же время, развитие реперфузионного поражения 2 степени никак не влияло на клиническое течение послеоперационного периода.

Таким образом, увеличение объема хирургического вмешательства с превышением значения PEPSI более 35,4 в сочетании с диуретической, кислородотерапией и СРАР-терапией может позволить значительно сократить сроки значимого снижения среднего давления в легочной артерии у пациентов с ХТЭЛГ наряду с сокращением времени достижения клинического эффекта.

Ограничения исследования

Поскольку исследование было проведено на ограниченном числе пациентов в одном центре, наши данные должны быть подтверждены результатами более крупного многоцентрового проспективного исследования. Кроме того, необходима стандартизация медикаментозной терапии (включая ЛАГ-специфическую терапию) для всех пациентов, что не было проведено в данном исследовании.

Заключение

Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий является эффективным и безопасным методом лечения неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Превентивное применение НИВЛ в режиме СРАР начиная с раннего послеоперационного периода является безопасным и позволяет добиться оптимального клинического результата у пациентов даже с развившимся реперфузионным поражением легких средней и тяжелой степени на фоне больших объемов хирургического вмешательства.

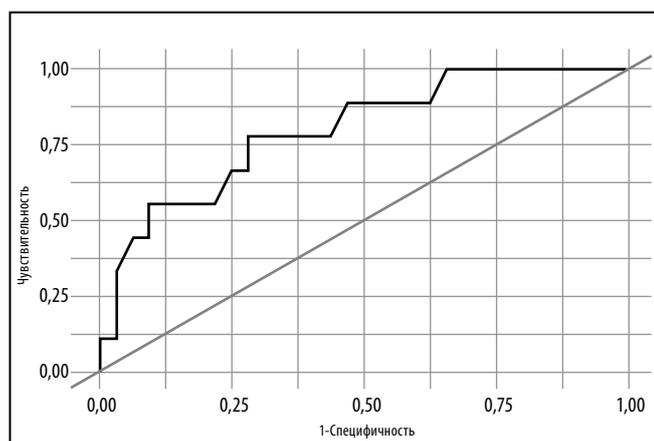


Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития реперфузионного поражения легких 3-4 степени от индекса PEPSI

Figure 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of developing grade 3-4 reperfusion lung injury on the PEPSI index

Список литературы:

1. Yvonne M. Ende-Verhaar, Suzanne C. Cannegieter, Anton Vonk Noordegraaf, et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature, *European Respiratory Journal*. 2017 Feb 23;49(2):1601792. <https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>
2. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969018. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;(1):78-122. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>

5. Christoph B. Wiedenroth, Henrike Deissner, Miriam S.D. et al. Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Impact on the outcome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022 AUG;41(8):1086-1094. EPUB 2022 MAY 20. PMID: 35690560. <https://doi.org/10.1016/j.HEALUN.2022.05.002>
6. Velazquez M., Albarran A., Hernandez I. et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Observational Study in a Referral Unit. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Mar;72(3):224-232. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.02.020>
7. Ikeda N, Kubota S, Okazaki T et al. The predictors of complications in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 May 1;93(6):E349-E356. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30773792. <https://doi.org/10.1002/ccd.28133>
8. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A. et al., Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2023 Aug 1;44(29):2659-2671. PMID: 37470202; PMCID: PMC10393078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad413>
9. Данилов НМ, Матчин ЮГ, Мартынюк ТВ и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum*. 2015;17(10):61–66. [Danilov N.M., Matchin Iu.G., Martyniuk T.V. et al. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum*. 2015; 17(10):61-66 (in Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.61-66
10. Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jul;6(7):725-36. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.009>
11. Philippe Brenot, Xavier Jaïs, Yu Taniguchi, et al., French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-19-25>
УДК (UDC) 616.153.857+612.461.256

Связь мочевой кислоты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией

*Мусаева Н.З., Ощепкова Е.В., Аксенова А.В., Гурциев Т.М., Чазова И.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования – проведение анализа связи мочевой кислоты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, индекс массы тела, окружность талии, ОХС, ХС-ЛНП, глюкоза) и скоростью клубочковой фильтрации у амбулаторных пациентов с АГ. Исследование проведено на базе данных национального регистра АГ в выборке 1285 пациентов АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения. Гиперурикемия выявлена в 28,4% случаев. Установлена положительная связь мочевой кислоты с окружностью талии, индексом массы тела и отрицательная – со снижением функции почек (по данным скорости клубочковой фильтрации). Показано, что диуретическая терапия и курение ассоциированы с повышением мочевой кислоты в крови. Изучение встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ и гиперурикемией показало, что у 80% имелось более 1 дополнительного фактора риска; комбинация из ≥ 3 факторов риска встречалась значительно чаще у мужчин, чем у женщин.

Полученные данные проведенного исследования подтверждают, что мочевая кислота тесно связана с нарушенными метаболическими показателями, функцией почек и приемом диуретиков, что делает необходимым осуществлять контроль за ее уровнем у пациентов с АГ, а при гиперурикемии – применять меры для ее снижения согласно существующим рекомендациям.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, артериальная гипертензия, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Ощепкова Е.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мусаева Н.З., Ощепкова Е.В., Аксенова А.В., Гурциев Т.М., Чазова И.Е. Связь мочевой кислоты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2023;20(3):19-25. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-19-25>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 04.09.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 25.09.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 09.10.2023

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Мусаева Натаван Закир кызы**, клинический ординатор, отдел гипертензии, ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: natash-musaev@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7141-4388

Ощепкова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел гипертензии, ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Аксенова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8048-4882

Гурциев Тимур Маратович, клинический ординатор, отдел гипертензии, ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0004-7873-7616

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела гипертензии, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Connection between uric acid and cardiovascular risk factors in hypertensive patients

*Natavan Z. Musaeva, Elena V. Oshchepkova, Anna V. Aksenova, Timur M. Gurtsiev, Irina E. Chazova

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15 a Academician Chazova str., Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

The aim of the research is to analyze correlations between uric acid and cardiovascular risk factors (age, body mass index, waist circumference, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels, glucose) and glomerular filtration Rate in outpatient care hypertensive patients. The research was based on the data of 1285 ambulatory patients from the national register of hypertension. Hyperuricemia was detected in 28,4% of cases. A positive correlation was established between uric acid and waist circumference, body mass index; negative – between uric acid and kidney function deterioration (based on glomerular filtration rate). It was stated that diuretic therapy and smoking are associated with the increase in uric acid serum levels. The study of cardiovascular risk factors frequency in patients with hypertension and hyperuricemia concluded that 80% had more than 1 additional risk factor; combination of ≥ 3 risk factors occurred in males significantly more often than in females.

Acquired data proves that uric acid is closely related to disturbance in metabolic factors, kidney function and diuretic therapy admission, which makes it essential to control its levels in hypertensive patients, as well as to use measures approved by the modern guidelines to decrease uric acid in patients with hyperuricemia.

Key words: uric acid, hyperuricemia, hypertension, cardiovascular risk factors.

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

Funding source. The authors declare that there is no sponsorship for the study.

Conflict of interests. Author of the article Chazova I.E. is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" and author of the article Oshchepkova E.V. is a member of the editorial board of the Journal "System Hypertension", but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

For citation: Natavan Z. Musaeva, Elena V. Oshchepkova, Anna V. Aksenova, Timur M. Gurtsiev, Irina E. Chazova. Connection between uric acid and cardiovascular risk factors in hypertensive patients. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):19-25 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-19-25>

Information about authors:

***Corresponding author: Natavan Z. Musaeva**, Clinical Resident, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15 a Academician Chazova str., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: natash-musaev@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7141-4388

Elena V. Oshchepkova, Dr. Of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Anna V. Aksenova, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8048-4882

Timur M. Gurtsiev, Clinical Resident, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, r Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0004-7873-7616

Irina E. Chazova, Dr. Of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of Hypertension Department, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

Мочевая кислота (МК) – конечный продукт пуринового обмена с образованием пуриновых нуклеотидов [1]. Синтез МК происходит в печени и кишечнике из субстрата ксантина под действием ксантиноксидазы, выведение осуществляется через мочевыделительную систему и кишечник. Уровень МК в крови – переменная величина и зависит от различных факторов – возраста, пола, расовой принадлежности, пищевого режима и др. Для женщин

нормальным значением считается уровень МК в сыворотке крови < 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л), для мужчин < 7 мг/дл (< 400 мкмоль/л) [2]. Гиперурикемия (ГУ) – состояние, при котором в результате нарушения катаболизма пуринов и/или их выведения повышается уровень МК в крови. При кристаллизации и отложении МК в различных тканях (в суставных хрящах, связках, мягких тканях) развивается подагра, основными клиническими проявлениями которой являются воспаление суставов, мочекаменная болезнь, АГ. Повышенная МК может повышать активность

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативного стресса, способствовать эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции [3]. В эпидемиологических исследованиях установлена большая вариабельность распространенности ГУ среди населения, что определяется особенностью изучаемой популяции. В исследовании ЭССЕ в выборке населения в возрастном диапазоне 25-64 г. ГУ в среднем составила 16,8%, при этом среди мужчин – в 3 раза больше [4].

В последние годы отмечена тенденция к увеличению встречаемости ГУ среди населения и двукратного увеличения случаев подагры [5]. В крупных многоцентровых исследованиях (URRAN [6] и NHANES [7]) было продемонстрировано, что даже бессимптомное повышение МК ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), инсульта (И); ожирения, сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП). В связи с чем в российских [8,4] и международном [9] руководствах по диагностике и лечению АГ рекомендуется контроль МК и в случае повышенных значений и неэффективности диетического режима питания – назначение медикаментозного лечения, направленного на снижение МК, даже при отсутствии клинических проявлений ГУ.

По данным ряда исследований ГУ чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин [10], [11], у которых в постменопаузе возрастает уровень МК [10]. Установлена связь МК с возрастом [11]: частота ГУ среди молодых пациентов ниже, чем в старших возрастных группах. Подтверждена обратная зависимость уровня МК от функции почек, оцениваемой по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9].

В метаанализе 18 популяционных исследований, включивших 55 607 участников, установлена статистически значимая ассоциация между МК и риском развития АГ (АД): частота развития АГ увеличивалась на 13% на каждый 1% повышения МК [12].

Уровень МК связан с компонентами метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, гипергликемия, общий холестерин (ОХС) и холестерин ЛНП (ХС-ЛНП)). У пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) ГУ выявляется в 1,9-4,2 раза чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ [4]. Согласно Shirasawa с соавт. при ОХС ≥ 5 ммоль/л повышается вероятность высокой МК $>416,5$ мкмоль/л (ОШ 1,5 ($p < 0,0001$)) [13].

Цель исследования – проанализировать взаимосвязь уровня МК с факторами риска (ФР) ССЗ (возраст, ИМТ, окружность талии (ОТ), ОХС, ХС-ЛНП, глюкоза) и СКФ у амбулаторных пациентов с АГ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе данных национального регистра АГ, включающей выборку пациентов, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения. Подробное описание регистра АГ представлено ранее [14, 15].

В анализ вошли данные 1285 пациентов с АГ, у которых в амбулаторных картах были показатели МК крови. У более половины пациентов были ССЗ, в том числе хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) (64,4% среди мужчин и 41,22% среди женщин), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (66,19% среди мужчин и 55,18%

среди женщин). Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был чаще у мужчин (37,5%). У всех пациентов проводилась антигипертензивная терапия (АГТ), в большинстве случаев комбинированная, включающая ингибиторы ангиотензин превращающего фермента/ блокаторы рецепторов ангиотензина; блокаторы кальциевых каналов; диуретики; агонисты минералокортикоидных рецепторов; β -блокаторы. Пациенты были разделены на 4 группы по уровню МК (нормальная МК и ГУ) и по полу, в связи с различными нормативными показателями МК.

Анализировались связи МК с уровнем систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), с возрастом, СКФ, ОТ, ИМТ, глюкозой, ОХС, ХС-ЛНП. Наличие и выраженность ожирения оценивались по формуле ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), равной ≥ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕРИ [16].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2021. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics (разработчик – IBM Corporation). Корреляционные связи номинальных показателей оценивались с помощью точного критерия Фишера. Значение точного критерия Фишера $P > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение $P < 0,05$ – об их наличии. Для оценки статистической значимости корреляционной связи между параметрами использовалась корреляция Спирмена (ρ). Для оценки направленности связи и пропорциональности использовалась корреляция Пирсона (r_{xy}). Достоверность полученных данных оценивалась с помощью параметра «p value»: корреляции с $p \text{ value} \leq 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Данные представлены в виде медианы и 25, 75 перцентиля (МЕ, 25, 75).

Результаты и обсуждение

Среди 1285 пациентов с АГ было 562 мужчин и 723 женщин. ГУ выявлена у 365 пациентов, что составило 28,4%, среди которых 43,3% было мужчин и 56,7% – женщин (рис. 1).

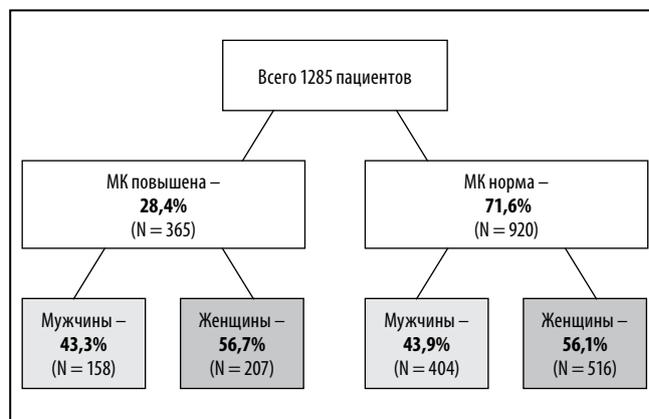


Рисунок 1. Частота гиперурикемии в выборке амбулаторных пациентов с АГ

Figure 1. Frequency of hyperuricemia in a sample of outpatients with hypertension

Примечание/Note: МК – мочевая кислота (UA – uric acid)

Женщины как с нормальной МК (норм.МК), так и с ГУ были старше мужчин в среднем на 2 года, чем можно объяснить более часто встречающуюся у них ГУ. Полученные данные свидетельствуют о высокой встречаемости повышенной МК среди амбулаторных пациентов с АГ.

Характеристика пациентов с АГ представлена в таблице 1.

Медиана САД, ДАД, СКФ, ОТ, глюкозы, ОХС и ХС-ЛНП в 4 группах пациентов статистически значимо не различалась. Медиана СКФ была значимо ниже у женщин с АГ и ГУ и составила 54,3 мл/мин/1,73 м². У пациентов с ГУ по сравнению с пациентами с норм.МК СКФ была снижена ~ на 10 мл/мин/1,73 м² (p=0,685, p=0,269). Сниженная функция почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (ХБП 3 ст. и 4 ст.) наблюдалась в 2,5 раза и 1,5 раза чаще у мужчин и женщин с ГУ, соответственно.

У 1/3 мужчин и женщин с ГУ имело место ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²), во всех группах пациентов показатели медианы ОТ превышали нормальные значения. Обращают на себя внимание повышенные значения ОХС, ХС-ЛНП у пациентов с АГ, при этом больше половины пациентов не получали гиполипидемическую терапию (статины). У более половины пациентов лечение АГ не приводило к достижению целевого АД (52,5-64,5%).

Результаты изучения корреляционных взаимосвязей МК с АД, возрастом, скоростью клубочковой фильтрации и ФР представлены в таблице 2.

При сопоставлении МК с АД получены отрицательные статистически незначимые связи с уровнем САД у пациентов с норм.МК и ГУ, а с уровнем ДАД – разнонаправленные связи – положительные у мужчин и отрицательные у женщин (табл. 2). В исследовании, проведенном китайски-

ми врачами, в котором участвовали получавшие и не получавшие АГТ 6985 пациентов с АГ, также была выявлена значимая отрицательная связь МК с САД (β , -0,36 [95% ДИ, -0,71, -0,01]) и ДАД (β , -0,47 [95% ДИ, -0,69, -0,26]) только в группе лечения АГ. В то же время, в группе пациентов, не получавших АГТ, связь между МК и АД была в виде «перевернутой U-образной кривой» [17]. Авторы объясняют полученные ассоциации комплексным взаимовлиянием МК и АГТ. Известно, что МК может повышать АД посредством нескольких механизмов (активация РААС, дисфункция эндотелия, вазоконстрикция и др.), кроме того, некоторые антигипертензивные препараты могут повышать МК, в частности, диуретики. Негативная связь между МК и уровнем АД может быть объяснена за счет изменения системной и почечной гемодинамики. Резкое снижение АД в процессе лечения может сопровождаться снижением СКФ при ухудшении перфузии почек, особенно у пожилых лиц с ХБП, что в свою очередь может привести к повышению МК. Следует подчеркнуть, что данное исследование в литературе является единственным, оценивающим связь МК с АД у пациентов, получавших АГТ, в то время как большинство исследований, преимущественно популяционных, демонстрируют связь МК с риском развития новых случаев АГ.

Статистически значимая положительная связь МК с возрастом получена только в группе женщин, которые были старше мужчин в среднем на 2 года. Также в группе женщин была большая представленность лиц пожилого и старческого возраста, что подтверждает повышение МК с возрастом [14].

Статистически значимые положительные корреляции между ИМТ и МК выявлены у мужчин как с ГУ, так и с

Таблица 1. Клинико-инструментальная и биохимическая характеристика пациентов с АГ

Table 1. Clinical, instrumental and biochemical characteristics of patients with hypertension

	МУЖЧИНЫ (N=562)		P	ЖЕНЩИНЫ (N=723)		P
	норм.МК (N=404)	ГУ (N=158)		норм.МК (N=516)	ГУ (N=207)	
	1 группа	2 группа		3 группа	4 группа	
Возраст, лет	62 [24; 94]	64 [35;87]	0,11	64 [32; 96]	66 [22;88]	0,79
САД, мм рт. ст.	140 [100; 260]	135 [90; 210]	0,80	140 [90;230]	140 [100;220]	0,51
ДАД, мм рт. ст.	80 [47;140]	80 [60; 140]	0,86	80 [50; 160]	80 [60;130]	0,11
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,8 [26,6; 114,0]	63,95 [19,32;110,00]	0,68	64 [16,7; 112,8]	54,3 [19,28; 97,3]	0,27
N/% СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² (ХБП 3 ст.)	55/13,6%	54/34,2%	0,36	194/37,5%	115/55,5%	0,02
ОТ, см	96[52; 180]	98 [76;130]	0,66	90 [60; 116]	92,5 [76; 123]	0,88
ИМТ, кг/м ²	28,73[19,8; 43,0]	30,1 [20,0;50,6]	0,71	29,4 [15,1; 49,3]	31,2 [18,7; 54,7]	0,05
N/% ИМТ≥30 кг/м ²	75/18,6%	51/32,3%	0,1	103/19,9%	69/33,3%	0,2
Глюкоза, ммоль/л	4,5 [3,0; 10,0]	4,5 [4,0;11,0]	0,88	4,5 [3;11,0]	4,5 [4,0;13,0]	0,94
ОХС, ммоль/л	5,2 [1,0; 9,7]	4,6 [2,2; 8,5]	0,87	5,7 [2,3; 11,6]	5,3 [2,8; 8,0]	0,13
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,0 [0,8; 8,0]	2,7 [1,2;5,8]	0,79	2,9 [1,0; 6,5]	3 [0,9; 8,8]	0,86
Курящие, N	159/39,3 %	83/52,5%	0,1	48/9,3 %	10/4,8%	0,2
Принимают диуретики, N/%	186/46%	86/54,4%	0,1	274/53,1%	121/58,5%	0,2
Не достигнуто целевое АД, N/%	232/57,4 %	83/52,5%	0,1	333/64,5%	128/61,8%	0,2
Принимают статины, N/%	244 /43,4%	106/67,8%	0,1	112/15,4%	243/33,6%	0,2

Примечание/Note: ГУ – гиперурикемия (GU – hyperuricemia), ДАД – диастолическое артериальное давление (DBP – diastolic blood pressure), ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index), МК – мочевая кислота (UA – uric acid), ОТ – окружность талии (WC – waist circumference), ОХС – общий холестерин (TC – total cholesterol), САД – систолическое артериальное давление (SBP – systolic blood pressure), СКФ – скорость клубочковой фильтрации (GFR – glomerular filtration rate), ХБП 3 ст. – хроническая болезнь почек 3 стадии (CKD stage 3 – stage 3 chronic kidney disease), ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol).

Данные представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей (Data are presented as median and 25th and 75th percentiles).

норм.МК, а у женщин только с норм.МК. Данные о положительной связи между МК и ИМТ получены в исследовании на американской и японской популяциях [18], однако в этом исследовании не было разделения на лиц с ГУ и с норм.МК. Отсутствие статистически значимой связи МК с ИМТ среди женщин с ГУ в нашем исследовании можно объяснить наличием данных об ИМТ только у 44% из них, что явилось ограничением исследования. В объединённой группе женщин с ГУ и с норм.МК получена положительная статистически значимая связь ($Rho=0,2$, $p=0,000$).

Положительные взаимосвязи МК с ОТ выявлены у мужчин и женщин как с норм.МК, так и с ГУ, что согласуется с данными других исследований [19].

Статистически значимые отрицательные связи между МК и СКФ наблюдались в обеих гендерных группах. Сниженная функция почек ассоциируется с повышенной МК, которая в свою очередь, при экскреции повреждает почечные канальца, ухудшая функцию почек [20].

При оценке взаимосвязи МК с ХС-ЛПНП статистически значимые положительные связи выявлены у мужчин с ГУ и женщин с норм.МК (табл. 2). Во многих исследованиях

обнаружена положительная связь МК с ОХС и ХС-ЛПНП. В популяционном исследовании ЭССЕ-РФ показано, что при ОХС ≥ 5 ммоль/л увеличивается вероятность наличия ГУ (ОШ 1,5, $p<0,0001$) [4]. В данном исследовании наряду с положительными ассоциациями МК с ОХС и ХС-ЛПНП, полученные отрицательные связи, по нашему мнению, скорее всего связаны с проводимой гипополипидемической терапией у 15,4-43,4% пациентов как с нормальной МК, так и ГУ (табл. 1). Различная динамика липидных показателей при лечении статинами и показатели липидов у пациентов без гипополипидемической терапии создают «искусственность» в их профиле в исследуемой выборке пациентов.

При исследовании корреляции между МК и уровнем глюкозы статистически значимых связей не получено в силу значительной гетерогенности уровня глюкозы в сыворотке крови (табл. 1). Согласно данным литературы, между двумя факторами выявлялась прямая связь, например, в исследовании «ГУ и СД» [21] описано, что гипергликемия оказывает токсическое воздействие на канальцы почек, осуществляющих экскрецию МК, что приводит к повышению МК крови.

Таблица 2. Корреляционные связи мочевой кислоты с показателями, повышенные значения которых являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Table 2. Correlations of uric acid with indicators, elevated values of which are risk factors for cardiovascular diseases

МУЖЧИНЫ с АГ						
	Нормальный уровень МК			ГУ		
	гху	rho	p	гху	rho	p
САД	-0,1	0,1	0,154	0,0	0,1	0,700
ДАД	-0,1	0,1	0,122	0,1	0,1	0,168
возраст	0,1	0,1	0,217	0,0	0,1	0,884
СКФ	-0,2	0,2**	0,001	0,3	-0,3**	0,000
ОТ	0,4	0,4**	0,004	0,2	0,2**	0,488
ИМТ	0,2	0,2**	0,002	0,2	0,2**	0,100
Глюкоза	0,1	0,1	0,167	0,0	-0,1	0,876
ХС-ЛНП	-0,1	0,1	0,218	0,2	-0,2**	0,013
ОХС	-0,2	0,2**	0,001	0,2	-0,2**	0,013
ЖЕНЩИНЫ с АГ						
	Нормальный уровень МК			ГУ		
	Rху	Rho	p	гху	Rho	p
САД	-0,1	-0,1	0,130	-0,1	-0,1	0,528
ДАД	0,1	0,1	0,585	-0,1	-0,1	0,249
возраст	0,1	0,1	0,113	0,2	0,2**	0,091
СКФ	-0,2	-0,2**	0,000	-0,4	-0,3**	0,000
ОТ	0,3	0,3**	0,004	0,2	0,3**	0,383
ИМТ	0,2	0,2**	0,001	-0,1	-0,1	0,249
Глюкоза	0,1	0,1	0,615	0,1	0,1	0,555
ХС-ЛПНП	0,2	0,2**	0,008	-0,2	-0,2**	0,224
ОХС	0,1	0,1	0,427	-0,2	-0,1	0,074

Примечание/Note: ГУ – гиперурикемия (GU – hyperuricemia), ДАД – диастолическое артериальное давление (DBP – diastolic blood pressure), ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index), МК – мочевая кислота (UA – uric acid), ОТ – окружность талии (WC – waist circumference), ОХС – общий холестерин (TC – total cholesterol), САД – систолическое артериальное давление (SBP – systolic blood pressure), СКФ – скорость клубочковой фильтрации (GFR – glomerular filtration rate), ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol).

Rху – корреляция Пирсона (Rху – Pearson correlation), Rho – корреляция Спирмена (Rho – Spearman correlation), p – достоверность статистической взаимосвязи (p – reliability of statistical relationship).

** – статистически значимые связи по показателю Пирсона (statistically significant connections according to the Pearson index)

Методом Фишера проведено изучение связи между МК и номинальными показателями (курение, прием диуретиков), результаты представлены на рисунках 2-5.

Взаимосвязь между МК и курением была статистически значимой у мужчин (рис. 2): среди пациентов с ГУ курящих было 52,2%, а с нормальной МК – 39,3% ($p=0,003$) Для женщин данная связь была обратная (рис. 3) и статистически незначимой, что можно объяснить небольшой долей курящих женщин в исследуемой выборке пациентов.

Результаты анализа о связи МК с приемом диуретиков представлены на рисунках 4 и 5. Среди мужчин с ГУ 54,5% принимали диуретики, с нормальной МК – 46%. Доля принимающих диуретики женщин с ГУ – 58,5%, с нормальной МК – 53,1%. Выявлена положительная статистически значимая ассоциация между приемом диуретиков и МК у мужчин и женщин с АГ ($p=0,044$; $p=0,000$). Диуретики увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек, тем самым повышают уровень МК в крови [22].

Известно, что наличие нескольких ФР ССЗ потенцирует их негативное влияние на прогноз АГ [23]. В данном фрагменте исследования проведен анализ частоты встречаемости ФР ССЗ только у пациентов с АГ и ГУ. Среди ФР рассматривались: курение, повышение ОХС ≥ 5 ммоль/л, гипергликемия (глюкоза венозной крови $\geq 6,1$ ммоль/л), избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м² и ожирение) (табл. 3).

Только у 20% как мужчин, так и женщин с АГ и ГУ не выявлены другие ФР ССЗ, у 80% – от 1 до 3 ФР. Чаще выявлялись 1-2 дополнительных ФР ССЗ, причем среди женщин – на ~ 10% чаще, чем среди мужчин. Комбинация из ≥ 3 ФР встречалась значительно чаще у мужчин (10%), чем у женщин (2%). Эти данные свидетельствуют о том, что помимо недостижения целевого АД у пациентов с АГ и ГУ (у 52,5% мужчин и 61,8% женщин) (табл. 1) и не коррекции других ФР, влияющих на прогноз заболевания, оставляют этих пациентов с АГ в зоне высокого риска.

Заключение

Изучение встречаемости ГУ и взаимосвязи МК с традиционными ФР ССЗ проведено у пациентов с АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения, что отражает реальную клиническую практику. У 28,4% пациентов с АГ выявлена ГУ. Показана положительная связь МК с ОТ, ИМТ и отрицательная – со снижением функции почек (по данным СКФ). Диуретическая терапия и курение ассоциированы с повышением МК в крови.

Изучение частоты встречаемости ФР ССЗ у пациентов с АГ и ГУ показало, что у 80% имелось более 1 дополнительного ФР; комбинация из ≥ 3 ФР встречалась значительно чаще у мужчин, чем у женщин.

Полученные данные проведенного исследования подтверждают, что МК тесно связана с нарушенными метаболическими показателями, функцией почек, а также с курением и приемом диуретиков, что делает необходимым осуществлять контроль за ее уровнем у пациентов с АГ, а при ГУ – применять меры для ее снижения согласно существующим рекомендациям.

Таблица 3. Частота встречаемости факторов риска у пациентов с гиперурикемией в мужском и женском кластерах

Table 3. Frequency of occurrence of risk factors in patients with hyperuricemia in male and female clusters

Количество дополнительных ФР	МУЖЧИНЫ (158 человек)	ЖЕНЩИНЫ (194 человека)
0 (n/%)	32/20,3%	38/19,6%
1 (n/%)	66/41,8%	106/54,6%
2 (n/%)	43/21,2%	59/30,4%
3 (n/%)	16/10,1%	4/2,1%
4 (n/%)	1/0,6%	0/0%

Примечание/Note: ФР – факторы риска (RF – risk factors).

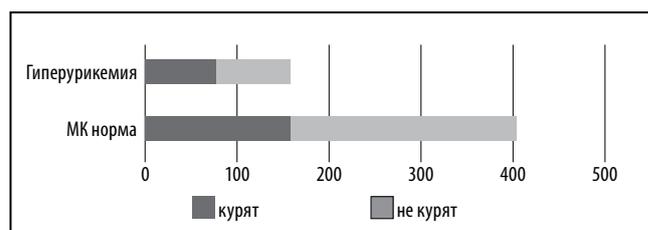


Рисунок 2. Частота курения в зависимости от уровня мочевой кислоты среди мужчин ($p=0,003$)

Figure 2. Frequency of smoking depending on uric acid level among men ($p=0,003$)

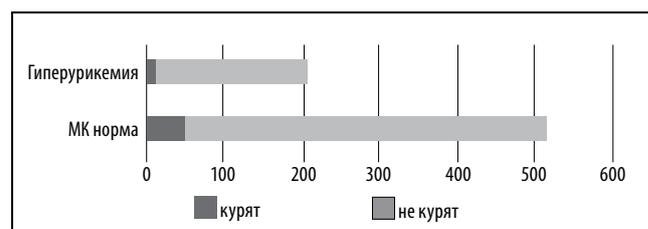


Рисунок 3. Частота курения в зависимости от уровня мочевой кислоты среди женщин ($p=0,987$)

Figure 3. Smoking frequency depending on uric acid level among women ($p=0,987$)

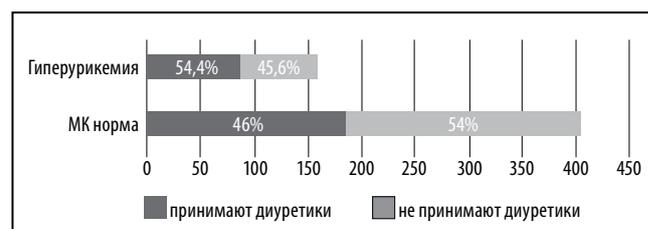


Рисунок 4. Частота приема диуретической терапии в зависимости от уровня мочевой кислоты среди мужчин ($p=0,044$)

Figure 4. Frequency of diuretic therapy depending on uric acid level among men ($p=0,044$)

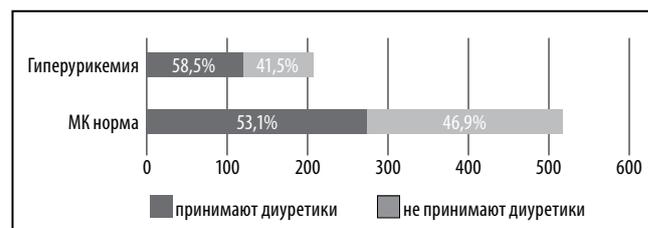


Рисунок 5. Частота приема диуретической терапии в зависимости от уровня мочевой кислоты среди женщин ($p=0,000$)

Figure 5. Frequency of diuretic therapy depending on uric acid level among women ($p=0,000$)

Список литературы:

1. Биологическая химия. Учебник для вузов. Под редакцией чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина – М.: GEOTAR-Media, 2011. – 624 с.: ил. [Biological chemistry. Textbook for universities. Edited by corresponding member of RAS, prof. E.S. Severina – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 624 p.: ill. (in Russ.).]
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии. 2022;19(1):5-22. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A., Podzolok V.I., Oshchepkova E.V., Mironova O.Yu., Blinova N.V. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. Systemic Hypertension. 2022;19(1):5-22. (In Russ.).] <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>
3. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks. *Integr Blood Press Control.* (2019) 12:43–62. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S184685>
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Муромцева Г.А., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Титов В.Н., Тогузова З.А., Трубачева И.А., Фурменко Г.И., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Muromtseva G.A., Nedogoda S.V., Oschepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar O.P., Titov V.N., Toguzova Z.A., Trubacheva I.A., Furmenko G.I., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):153-159. (In Russ.).] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
5. Elfshawi MM, Zleik N, Kyrgiz Z, Michet CJ Jr, Crowson CS, Matteson EL, Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol.* 2018 Apr;45(4):574-579. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29247151; PMCID: PMC5880714. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170806>
6. Del Pinto R, Viazzi F, Pontremoli R, Ferri C, Carubbi F, Russo E. The URRAH study. *Panminerva Med.* 2021 Dec;63(4):416-423. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33765764. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04357-3>
7. Ruocco G, Palazzuoli A. Hyperuricemia in US Population with Heart Failure: Causal or Incidental Bystander? *Cardiorenal Med.* 2019;9(6):341-343. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31645036. <https://doi.org/10.1159/000503058>
8. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8-21. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8-21. (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>
9. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J.* 2021;28(1):1-14. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0001>
10. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-3141. <https://doi.org/10.1002/art.30520>
11. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999. <https://doi.org/10.1002/art.40807>
12. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(1):102-110. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
13. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, et al. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan [published correction appears in *BMC Endocr Disord.* 2020 Feb 21;20(1):26]. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):2. Published 2020 Jan 6. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0481-1>
14. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения. Государство и медицина. Атмосфера. Новости кардиология, 2006;3:43-44. [Oshchepkova E.V., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I. Registry of arterial hypertension in primary healthcare. *State and medicine. Atmosphere. Cardiology News* 2006;3:43-44. (In Russ.).]
15. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Дмитриев В.А., Попова Ю.В., Волкова Е.Н. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ 2014;1:0202. [Oshchepkova E.V., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Dmitriev V.A., Popova Yu.V., Volkova E.N. Structure of primary elements of the database of the Russian register of patients with arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure. *Cardio-IT* 2014;1:0202. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0202>
16. Stevens P.E., Levin A.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
17. Ding N, Long Y, Li C, He L, Su Y. Association of Uric Acid With Blood Pressure in Hypertension Between Treatment Group and Non-treatment Group. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 11;8:751089. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.751089>
18. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, Smits G, Roncal-Jimenez CA, MacLean PS, Yracheta JM, Ohno M, Lanaspas MA, Johnson RJ, Jalal DI. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients.* 2018 Aug 3;10(8):1011. PMID: 30081468; PMCID: PMC6115805. <https://doi.org/10.3390/nu10081011>
19. Wang YY, Li L, Cui J, Yin F, Yang F, Yuan DM, Xin HL, Zhang L, Gao WG, Sun JP. Associations between anthropometric parameters (body mass index, waist circumference and waist to hip ratio) and newly diagnosed hyperuricemia in adults in Qingdao, China: A cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(4):763-770. PMID: 33377370. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29\(4\).0011](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(4).0011)
20. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Dec;19(12):2407-13. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18799720; PMCID: PMC2588108. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010080>
21. Мадьянов И.В. Гиперурикемия и сахарный диабет. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(1(II)):20-24. [Madyanov I.V. Hyperuricemia and diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review.* 2019;3(1(II)):20-24. (In Russ.).]
22. «Изучение содержания мочевой кислоты сыворотки крови и мочи в сопоставлении с состоянием органов-мишеней (сосуды, почки) у больных гипертонической болезнью на ранних стадиях заболевания», диссертация на соискание ученой степени к.м.н., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Гушина О.В., 2011 г. [“Study of the content of uric acid in blood serum and urine in comparison with the state of target organs (vessels, kidneys) in patients with hypertension in the early stages of the disease,” dissertation for the degree of candidate of medical sciences, Institute of Clinical Cardiology named after. A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Gushchina O.V., 2011 (in Russ.).]
23. Bazalar-Palacios J, Jaime Miranda J, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Smeeth L, Bernabe-Ortiz A. Aggregation and combination of cardiovascular risk factors and their association with 10-year all-cause mortality: the PERU MIGRANT Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Dec 7;21(1):582. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02405-8>



ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

2024

ONLINE-ТРАНСЛЯЦИЯ

07 февраля

2024

WWW.CARDIO-EUR.ASIA





<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-27-37>
УДК (UDC) 616.12-008.331.1 + 615.225.2

Антигипертензивная эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у больных ИБС с ожирением и метаболическими нарушениями. По данным исследования CONSTANT

*Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. (от имени координационного комитета)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: эпидемиологические исследования показывают, что наиболее часто артериальную гипертензию (АГ) осложняет ишемическая болезнь сердца (ИБС), такие пациенты относятся к категории очень высокого риска. Эффективный контроль АД у этой категории пациентов имеет критически важное значение. В связи с чем оценка эффективности и безопасности современных антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и ИБС на фоне ожирения или избыточной массой тела является актуальной задачей.

Цель исследования. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности препарата азилсартана медоксомила у больных с избыточной массой тела или ожирением и стабильной ИБС.

Материал и методы. 335 пациентов с избыточной массой тела или ожирением и стабильной ИБС, включенных в международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование CONSTANT с применением азилсартана медоксомила в соответствии с утвержденной инструкцией по использованию препарата. Период наблюдения – 6 мес.

Результаты. Динамика САД к 4 визиту (6 месяцев) составила $30,1 \pm 15,3$ мм рт. ст., ДАД – $12,5 \pm 10,4$ мм рт. ст. ($p \leq 0,001$). В целом по группе целевые значения АД были достигнуты у 84,5% пациентов, включенных в исследование. Ответ на терапию (снижение САД минимум на 20 мм рт. ст., ДАД на 10 мм рт. ст.) был получен 75,2% больных. У больных, не принимавших статины, на фоне применения азилсартана медоксомила статистически значимо снизился уровень холестерина, триглицеридов и ЛПНП ($p < 0,001$), содержания ЛПВП значимо не изменилось. У пациентов с сахарным диабетом регистрировалось снижение уровня гликированного гемоглобина ($p < 0,001$). В целом по группе наблюдалось уменьшение окружности талии ($p < 0,005$).

Заключение. Азилсартана медоксопил обладает высокими антигипертензивными свойствами, возможностью влиять на метаболический профиль и объем жировой ткани, а также переносимостью, сравнимую с плацебо, что делает его препаратом выбора у пациентов с АГ, имеющих ИБС и ожирение или избыточную массу тела в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов к ангиотензину, азилсартана медоксопил

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Жернакова Ю.В. является ответственным секретарем журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Проведение исследования CONSTANT, статистическая обработка данных поддерживалась компанией «Штада».

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. (от имени координационного комитета). Антигипертензивная эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у больных ИБС с ожирением и метаболическими нарушениями. По данным исследования CONSTANT. Системные гипертензии. 2023;20(3):27-37. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-27-37>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 22.09.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 04.10.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 10.10.2023

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., профессор, ученый секретарь НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, академик РАН, зам. ген. директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела системных гипертензий, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8 (495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with CAD, obesity and metabolic disorders. According to the CONSTANT study

*Juliya V. Zhernakova, Irina E. Chazova (on behalf of the coordinating committee)

A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Background: epidemiological studies show that the most common arterial hypertension (AH) is complicated by coronary artery disease (CAD), such patients are classified as very high risk. Effective BP control in this category of patients is critical. Therefore, assessing the efficacy and safety of current antihypertensive drugs in patients with AH and CAD against obesity or overweight is an important task.

Purpose. Evaluation of antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with overweight or obesity and stable CAD.

Materials and methods. 335 patients with stable CAD and overweight or obese enrolled in the international multicenter observational non-interventional prospective study CONSTANT with azilsartan medoxomil according to the approved label. The observation period is 6 months.

Results. The dynamics of SBP by visit 4 (6 months) was $30,1 \pm 15,3$ mmHg, DBP – $12,5 \pm 10,4$ mmHg ($r \leq 0,001$). Overall, 84,5% of patients enrolled in the study achieved BP targets across the group. Response to therapy (reduction in SBP by at least 20 mm Hg, DBP of 10 mm Hg) was obtained in 75,2% of patients. In patients who did not take statins, the level of cholesterol, triglycerides and LDL decreased significantly ($p < 0,001$), the HDL did not change significantly. In patients with diabetes mellitus, a decrease in glyated hemoglobin was recorded ($p < 0,001$). Overall, a decrease in waist circumference was observed across the group ($p < 0,005$).

Conclusion. Azilsartan medoxomil has high antihypertensive properties, the ability to influence the metabolic profile and volume of adipose tissue, as well as tolerability comparable to placebo, which makes it the drug of choice in patients with AH with CAD and obesity or overweight in real clinical practice.

Key words: arterial hypertension, CAD, obesity, antihypertensive therapy, angiotensin receptor blockers, azilsartan medoxomil

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Conflict of interests. Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension", author of the article Yuliya V. Zhernakova is responsible secretary of the journal "System Hypertension" but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare that they have no competing interests.

Founding source. Conducting the CONSTANT study, statistical data processing was supported by Stada

For citation: Juliya V. Zhernakova, Irina E. Chazova (on behalf of the coordinating committee). Antihypertensive efficacy and safety of azilsartan medoxomil in patients with CAD, obesity and metabolic disorders. According to the CONSTANT study. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):27-37 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-27-37>

Information about authors:

***Corresponding author: Juliya V. Zhernakova**, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на которую позволяет снизить сердечно-сосудистую и общую смертность [1,2]. Во всем мире с АГ ассоциированы, как минимум 9 млн. смертей ежегодно [3]. По данным национального регистра наиболее часто АГ осложняется развитием ИБС и хронической сердечной недостаточности [4]. Патологические механизмы влияния АГ на риск развития ИБС сложны и включают влияние артериального давления (АД) как физической силы на развитие атеросклеротической бляшки и взаимосвязь между пульсовой гемодинамикой/артериальной жесткостью и коронарной перфузией [5]. Было доказано, что лечение АГ предотвращает коронарные события у пациентов без клинической ИБС. Целевое АД у пациентов с установленной ИБС является предметом споров в свете так называемого явления J-кривой, которое описывает увеличение коронарных событий при более низком диастолическом АД [6,7]. Одним из объяснений этого наблюдения является то, что перфузия левого желудочка (ЛЖ) происходит преимущественно во время диастолы и что коронарная ауторегуляция может быть нарушена при низком диастолическом АД в условиях гипертрофии ЛЖ и атеросклеротического сужения коронарных артерий. Наиболее неблагоприятной является ситуация, когда высокое систолическое АД сопровождается низким диастолическим АД (высокое пульсовое АД), что является признаком повышенной жесткости аорты. Тем не менее, снижение систолического АД имеет преимущество даже в условиях высокой цены дальнейшего снижения диастолического давления [8].

Ожирение и избыточный вес играют ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемии миокарда, особенно сегодня, когда ее связь с традиционными и нетрадиционными факторами риска доказана [9]. В современном обществе АГ и ожирение являются критически важными факторами риска развития ИБС [10,11]. Считается, что глобальное распространение таких факторов, как избыточный вес, низкая физическая активность, сахарный диабет (СД) 2 типа, может частично объяснить возрастающее бремя ИБС [12]. Как известно, ожирение является одной из самых значительных угроз, с которыми сталкивается мир, и его распространенность постепенно растет за последние десятилетия [13].

Риски развития ИБС увеличиваются на 40% с каждым увеличением окружности талии на 10 см с отношением шансов 1,04 (95% ДИ: 1,01-1,07, P = 0,013) для каждого 1 см [12]. Парадокс ожирения наблюдался в некоторых популяциях пациентов, но патологические механизмы, вызывающие его, не до конца понятны [14]. У больных ожирением наблюдается ишемия миокарда даже при отсутствии окклюзии крупных коронарных артерий [15], которые могут быть обусловлены любыми изменениями в микроциркуляторном русле [15]. У пациентов с СД 2 типа ишемическая микрососудистая болезнь обусловлена вазоспазмом и микрососудистой обструкцией [15], но у людей с ожирением до развития гипергликемии эти морфологические изменения наблюдаются в микрососудах довольно редко [15]. Некоторые исследования показали, что перфузия миокарда у людей с ожирением снижается, тогда как другие констати-

ровали, что перфузия миокарда при ожирении не изменяется [15]. Снижение перфузии миокарда может быть вызвано нарушением способности коронарных микрососудистых капилляров дилатироваться, что является результатом некоторых значимых сердечно-сосудистых факторов риска, способствующих патогенезу ожирения [15].

Целью первичного снижения у пациентов с установленным ИБС является АД ниже 140/90 мм рт. ст. [2]. Недавние исследования показали, что более низкое систолическое АД может иметь преимущество, тогда как рекомендуется соблюдать осторожность при диастолическом АД ниже 70 мм рт. ст. [8]. У пациентов с установленной ИБС сам по себе эффект снижения АД приводит к улучшению прогноза, вероятно, больше, чем конкретные препараты или классы лекарств. Важным исключением являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которые превосходят другие классы лекарств по влиянию на жесткие конечные точки (ИБС, инсульт) особенно у пациентов с метаболическими нарушениями [16]. В одном из мета-анализов, включавшем в общей сложности десять исследований с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и пять с блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА), наблюдалось 78 761 пациент в течение 36 месяцев. Лечение ИАПФ было связано со снижением риска нефатального ИМ (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75-0,91), инсульта (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68-0,86), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,95) и смертности от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80-0,93). Лечение БРА было связано со снижением риска инсульта (ОР 0,92; 95% ДИ 0,87-0,98). При корректировке на использование статинов наблюдалась тенденция к ослаблению эффекта ИАПФ в снижении сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,063$) [17].

В другой анализ был включен 2501 пациент с АГ и диабетом, у которых впервые диагностировали острый коронарный синдром (ОКС) с помощью коронароангиографии. Из 2501 пациента 1300 не использовали блокаторы РААС до первоначального диагноза ОКС [18]. Для сопоставления показателей 1:1 было выбрано по 1050 пациентов из каждой группы. Была проанализирована частота острого инфаркта миокарда (ОИМ), размер инфаркта, сократительная способность ЛЖ и развитие последующих сердечно-сосудистых событий в течение примерно 2-х летнего наблюдения. По сравнению с группой пациентов, не принимавших блокаторы РААС, пациенты, находившиеся на терапии ИАПФ или БРА, имели значительно более низкую заболеваемость ОИМ (22,5% против 28,4%, $p < 0,05$), меньший размер инфаркта миокарда (пиковое значение тропонина I: 5,7 против 6,8 нг/мл, $p < 0,05$; пиковое значение КФК-МВ: 21,7 против 28,7 нг/мл, $p < 0,05$), лучшую сократительную способность ЛЖ (фракция выброса ЛЖ: 60% против 58,5%, $p < 0,05$), меньшее число случаев нефатального инсульта (2,4% против 4,6%, $p < 0,05$) и комбинированной конечной точки (23,1% против 29,7%, $p < 0,05$).

В рамках исследования CORONOR 3363 амбулаторных пациента, включенных в проспективный регистр больных стабильной ИБС, получали ИАПФ или БРА при включении [19]. Всего БРА получали 944 пациента (28,1%). С использованием БРА по сравнению с использованием ИАПФ положительно и независимо были связаны наличие АГ в анамнезе, отсутствие предшествующего инфаркта миокарда, возраст, женский пол, расчетная СКФ < 60 мл/мин/м² и ФВ ЛЖ более 40%. Во всей популяции исследования коэф-

фициент сердечно-сосудистого риска для комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) на фоне использования БРА составил ОШ = 0,95 (0,69-1,31) ($p = 0,765$) (СС риск на фоне использования ИАПФ был принят в качестве эталона). Аналогичные результаты наблюдались, когда анализ был ограничен когортой с высоким СС риском – ОШ = 0,91 (0,62-1,34) ($p = 0,632$). Таким образом, было показано, что в современной практике значительная часть стабильных пациентов с ИБС получает БРА, а не ИАПФ. При этом пациенты, получающие БРА, имеют такой же результат, что и пациенты, получающие ИАПФ.

Создание новых БРА с дополнительными возможностями в отношении метаболического профиля, а также обладающих противовоспалительными и антипролиферативными свойствами, делает их препаратами выбора у пациентов с ожирением, МС и СД. Одной из последних на рынке появилась молекула азилсартана медоксомила (Эдарби®, Stada, Германия). Эдарби® – пролекарство, которое быстро гидролизует в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высоко селективного антагониста рецепторов ангиотензина II, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона ангиотензина II [20]. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартан медоксомила после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 часов [20]. Таблетки содержат 20 мг, 40 мг или 80 мг азилсартана медоксомила.

Азилсартана медоксопил подтвердил свою антигипертензивную эффективность и безопасность в разных рандомизированных клинических исследованиях, в том числе в сравнении с другими БРА. G. Bakris и соавт. оценивали дозозависимый эффект азилсартана медоксомила (в дозах 20, 40 и 80 мг) в сравнении с плацебо и олесартаном в дозе 40 мг у 1275 больных с эссенциальной АГ [21]. Через 6 недель азилсартана медоксопил в дозе 80 мг статистически значимо ($p < 0,05$) более эффективно снижал уровни САД и ДАД (по данным клинического измерения АД) по сравнению с олесартаном в дозе 40 мг. Причем прием азилсартана медоксомила приводил к дополнительному снижению уровня САД (на 2,7 мм рт. ст., $p = 0,043$) и ДАД (на 1,5 мм рт. ст., $p = 0,044$). Данные суточного мониторинга АД подтвердили преимущество препарата в дозе 80 мг перед 40 мг олесартана в снижении уровня АД (разница в снижении 24-часового САД составила 2,1 мм рт. ст., $p = 0,038$ в пользу первого) и продемонстрировали эквивалентность гипотензивного влияния азилсартана.

В другом исследовании оценивалась эффективность и безопасность азилсартана медоксомила у пациентов с АГ и СД 2 типа в азиатской популяции (Гонконг, Тайвань и Таиланд) [22]. Проспективное многоцентровое открытое исследование включало 478 пациентов в возрасте 18-75 лет с неконтролируемой АГ и стабильным течением СД 2 типа. Пациентов лечили Эдарби® в дозе 40 мг ежедневно, с возможностью повышения до 80 мг через 6 недель. На 6 неделе 97 пациентам (25,5%) дозу увеличили до 80 мг на основе показаний АД. Через 12 недель 54,8% пациентов достигли целевого АД <140/85 мм рт. ст. (первичная конечная точка), а 62,8% и 27% достигли АД <140/90 мм рт. ст. и <130/80 мм рт. ст., соответственно. Азилсартана медоксопил был эффективен в различных возрастных группах и в группах с различным ИМТ. Частота появления побочных эффектов составляла 12,9% до 6 недели лечения и 16% после 6 не-

дели, в основном они были легкими. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) было головокружение (4,7%). НЯ, приводящие к прекращению лечения, наблюдались в 4,5% случаев. В целом у пациентов с АГ и СД 2 типа в азиатской популяции лечение азилсартаном показало благоприятный профиль эффективности и безопасности при высоком проценте достижения целевого АД.

В экспериментальных и клинических исследованиях у лиц с ожирением азилсартана медоксопил улучшал чувствительность периферических тканей к инсулину, уменьшал гиперинсулинемию и гликемию [23, 24, 25]. В сравнении с кандесартаном азилсартана медоксопил был более эффективным в снижении концентрации глюкозы и свободных жирных кислот у нормотензивных мышшей [26]. По-видимому, это обусловлено способностью препарата (показано на культуре клеток) уменьшать размеры адипоцитов и в целом количество эпидидимальной жировой ткани, а также улучшать чувствительность периферических тканей к инсулину через повышение экспрессии рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором типа γ (PPAR γ), и адипокинов (адипонектина) [26].

Азилсартана медоксопил на модели трансгенных мышшей в дозозависимой манере уменьшал экспрессию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов [27]. Это сопровождалось стабилизацией атеромы аорты у животных и уменьшением размера экспериментального инфаркта миокарда. Показано, что азилсартана медоксопил также способен ингибировать пролиферацию эндотелиоцитов сосудистой стенки (в эксперименте на культуре клеток) даже в низкой дозе и более выражено в сравнении с вальсартаном [28].

Целью настоящего исследования явилась оценка антигипертензивной эффективности и безопасности препарата азилсартана медоксопил у больных с избыточной массой тела или ожирением и стабильной ИБС.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено в рамках международного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования эффективности и безопасности азилсартана медоксомила CONSTANT (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT02756819). Проведение данного исследования осуществлялось на базе 64 клинических центров в Российской Федерации и 5 центров в Республике Казахстан в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (в редакции, одобренной на 64-ой Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации, г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), трехстороннего соглашения по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP) и действующего законодательства Российской Федерации и Республики Казахстан. Скрининг и включение пациентов в исследование проводили после одобрения его проведения Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, Центральной комиссией по вопросам этики при Министерстве здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, а также после одобрения локальными этическими комитетами исследовательских центров.

В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с АГ 1 или 2 степени с избы-

точной массой тела или ожирением любой степени (ИМТ >25 кг/м²) как с впервые выявленной АГ, так и не достигшие контроля АД на фоне ранее назначенной монотерапии блокатором РААС или комбинацией блокатора РААС с диуретиком или антагонистом кальция; подробный дизайн исследования описан ранее [29]. В рамках исследования больным назначали Эдарби® в качестве монотерапии или в составе свободной комбинации с диуретиком (в большинстве случаев) или антагонистом кальция. При недостаточном контроле АД врачи могли принять решение о назначении дополнительных антигипертензивных препаратов. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в неинтервенционном исследовании. Эдарби® назначали в соответствии с утвержденной инструкцией по применению данного лекарственного препарата в рамках рутинной клинической практики. Частоту визитов определяли лечащие врачи согласно стандартной клинической практике. Предполагалось, что в соответствии с действующими рекомендациями по ведению больных с АГ, в среднем за 6 месяцев периода наблюдения будет проведено 4 визита для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения [29].

Основными характеристиками пациентов, регистрируемыми в данном исследовании, были демографические данные; анамнез (стадия и степень АГ, предшествующая антигипертензивная терапия, факторы риска, поражения органов-мишеней вследствие АГ, сопутствующие заболевания); результаты осмотра и оценки показателей жизненно важных функций; лабораторные данные и результаты инструментальных исследований; сведения о терапии АГ и сопутствующей терапии (препараты, режимы дозирования); данные о нежелательных явлениях. Все обследования (осмотр и оценка показателей жизненно важных функций, лабораторные анализы и инструментальные обследования) выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой на основании решения врача.

В качестве первичной конечной точки оценивалось изменение систолического АД (САД) на фоне терапии, которое определяли как разность между САД, зарегистрированным на 4 визите (приблизительно 6 месяцев), и исходным значением данного показателя при включении в исследование. Вторичные конечные точки включали изменение ДАД, долю пациентов, ответивших на терапию, а также долю пациентов, достигших целевого АД к 4 визиту. В качестве критериев ответа на терапию принимали снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями. Целевые показатели АД (САД/ДАД <140/90 мм рт. ст. или <140/85 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) соответствовали действовавшим на момент проведения исследования клиническим рекомендациям. Конечной точкой безопасности была частота и тип НЯ, возникших в ходе исследования. Дополнительные поисковые конечные точки включали динамику САД и ДАД, ответ на терапию на промежуточных визитах, динамику лабораторных показателей (при наличии данных), описательные характеристики пациентов (возраст, пол, стадия и степень АГ, предшествующая антигипертензивная терапия, факторы риска, поражения органов-мишеней вследствие АГ, сопутствующие заболевания), а также причины отмены препарата Эдарби®.

В статистический анализ вошли данные всех пациентов, включенных в исследование. Статистическую обработку

полученных результатов производили методами описательной статистики: количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (если не указано иное), качественные и порядковые показатели – в виде количества, доли (%) пациентов и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента или w-критерий Вилкоксона, для качественных – критерий Фишера или критерий χ^2 ; в случае множественных сравнений использовали поправку на множественную проверку гипотез (поправка Бонферрони). Кроме того, динамика САД и ДАД анализировалась и интерпретировалась при помощи смешанной модели повторных измерений (MMRM). В модель включался фактор визита в качестве внутрииндивидуального повторного фактора, при этом визит рассматривался как категориальный предиктор, а исходный уровень АД рассматривался в качестве ковариаты. Помимо этого, в модель также включались значимые исходные характеристики (пол, возраст, тип терапии и т.д.) с целью оценки их влияния в качестве самостоятельных факторов, а также с учетом взаимодействия с другими факторами модели. Для оценки размера эффекта (изменения АД) к визиту 4 (месяц 6) были представлены средние изменения, рассчитанные по методу наименьших квадратов (LS-средние). Помимо собственно LS-средних, для каждой группы представлены 95% ДИ для LS-средних и стандартные ошибки LS-средних. В случае выявления значимого фактора группы (дозы) препарата, в модель включался фактор группы и фактор взаимодействия факторов группы и визита.

Результаты

Среди включенных в исследование CONSTANT пациентов (n = 1945) ИБС была определена у 335 человек, что составило 17,2%, среди них было 34,9% мужчин и 65,1% женщин. Верификация диагноза проводилась лечащими врачами.

Средний возраст пациентов составил 64,5±8,53 года. Средняя длительность АГ у пациентов с ИБС составила 11,5±8,5 лет; АГ 1-й или 2-й степени была диагностирована у 11,3% и 88,7% пациентов соответственно. Включенные в исследование пациенты имели либо впервые диагностированную АГ – 14,6%, либо не достигали целевых уровней АД на предшествующей терапии (22% пациентов были на монотерапии).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИБС, получавших Эдарби® (n = 335)

Table 1. Clinical characteristics of patients with coronary artery disease treated with Edarbi® (n = 335)

Возраст, лет	64,5±8,53
Мужчины, n (%)	117 (34,9%)
Женщины, n (%)	218 (65,1%)
Длительность АГ (лет)	11,5±8,5
АГ 1 степени, n (%)	38 (11,3%)
АГ 2 степени, n (%)	297 (88,7%)
Впервые диагностированная АГ, n (%)	(14,6%)
Клиническое САД, мм рт. ст.	159,4±12,2
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	91,92±8,9
ИМТ, кг/м ²	32,3±4,33
ОТ, см	99,3±11,2

Наиболее распространенными сопутствующими АГ факторами сердечно-сосудистого риска были абдоминальное ожирение (95,8%), метаболический синдром (76,4%), дислипидемия (73,4%), семейная история сердечно-сосудистых заболеваний (42,9%), нарушенная толерантность к глюкозе (39,4%) и курение в настоящем (7,3%) и в прошлом (12,5%). Распространенность СД составила 27,5%. Поражение органов-мишеней имели 94% пациентов. Инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт и нарушения ритма сердца в анамнезе выявлены у 61 (18,2%), 254 (75,8%), 18 (5,4%) и 118 (35,2%) больных, соответственно. В режиме монотерапии исследуемый препарат получали 114 (34,1%) пациентов с ИБС; 221 (65,9%) пациент – в режиме двух- 130 (58,8%) или трехкомпонентной терапии 70 (31,67%). В составе многокомпонентной терапии чаще всего пациенты получали бета-блокаторы или антагонисты кальция; двойную комбинацию с бета-блокаторами получали 76 (34,39%) пациентов, с антагонистами кальция – 37 (16,7%). Эдарби® в сочетании с диуретиком получали 17 (7,69%) пациентов.

В соответствии с целью исследования была оценена антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила у больных ИБС. Динамика САД, ДАД у пациентов с ИБС, на фоне терапии Эдарби® представлена на рисунке 1. Уже ко второму визиту (1 месяц) как САД, так и ДАД снизились статистически значимо на $20,1 \pm 14,4$ мм рт. ст. и $8,1 \pm 8,7$ мм рт. ст., соответственно ($p \leq 0,001$). Динамика САД к 4 визиту (6 месяцев) составила $30,1 \pm 15,3$ мм рт. ст., ДАД – $12,5 \pm 10,4$ мм рт. ст. ($p \leq 0,001$), ЧСС – $3,7 \pm 3,3$ уд. в мин. ($p \leq 0,01$).

В целом по группе целевые значения АД были достигнуты у 283 (84,48%) пациентов с ИБС, включенных в исследование. Ответ на терапию (снижение САД минимум на 20 мм рт. ст., ДАД на 10 мм рт. ст.) был получен у 252 больных (75,2%).

При анализе антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в зависимости от режима назначения (табл. 3) установлено, что к четвертому визиту применение Эдарби® как в виде монотерапии, так и в свободных комбинациях приводило к выраженному снижению САД на $29,76 \pm 14,27$ мм рт. ст. и $32,68 \pm 16,9$ мм рт. ст. ($p \leq 0,001$), ДАД на $12,35 \pm 11,5$ мм рт. ст. и $12,57 \pm 7,7$ мм рт. ст. соответственно ($p \leq 0,001$) по сравнению с исходными значениями.

Через 6 месяцев от начала терапии целевые значения АД были достигнуты у 104 (91,23%) пациентов, которым азилсартана медоксомила назначали в режиме монотерапии. Ответ на терапию зарегистрирован у 94 (82,5%) больных. У пациентов, получавших азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии, частота достижения целевых значений АД составила 179 (81,0%), а частота ответа на терапию – 158 (71,49%).

ЧСС на фоне монотерапии азилсартана медоксомилом значимо не изменилась, у пациентов, получавших Эдарби® в комбинации с другими препаратами, регистрировалось урежение сердечного ритма ($p \leq 0,001$).

Помимо эффективного контроля АД применение азилсартана медоксомила сопровождалось благоприятными изменениями липидного спектра, отмеченными как у лиц, дополнительно получавших статины, так и у пациентов, не получавших липидснижающие средства (табл. 4). У пациентов, получавших статины, содержание холестерина в сыворотке крови на визите 4 снизилось на $0,6 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), содержание триглицеридов – на $0,2 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на $0,9 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$). У больных, не принимавших статины, на фоне применения Эдарби® как в режиме монотерапии, так и в комбинациях уровень холестерина снизился на $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) ммоль/л, триглицеридов – на $0,2 \pm 0,8$ ($p < 0,005$) ммоль/л, ЛПНП – на $0,6 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,001$) ммоль/л, содержания ЛПВП значимо не изменилось (рис. 2, 3).

На фоне применения Эдарби® наблюдалась положительная динамика показателей углеводного обмена (рис. 4, 5). Статистически значимое снижение уровня тощаковой глюкозы и гликированного гемоглобина регистрировалось у больных СД 2 типа, по-видимому вследствие более высоких исходных значений. У пациентов с СД уровень HbA1c снизился на $0,9 \pm 0,7\%$ ($p \leq 0,005$).

Возможности сартанов влиять на выраженность висцеральной жировой ткани известны и подтверждены клиническими и экспериментальными данными. В настоящем исследовании наблюдалось статистически значимое уменьшение ОТ на фоне терапии азилсартана медоксомилом у больных ИБС ($p \leq 0,005$), кроме того была зарегистрирована тенденция к уменьшению ИМТ (рис. 6).

Таблица 2. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у больных ИБС, получавших Эдарби®

Table 2. Prevalence of cardiovascular risk factors and target organ damage in patients with coronary artery disease treated with Edarbi®

	В целом по выборке (n = 335)	Группа монотерапии (n = 114)	Группа комбинированной терапии (n = 221)
Абдоминальное ожирение, n (%)	320 (95,8%)	95 (83,3%)	209 (94,57%)
Дислипидемия, n (%)	246 (73,4%)	73 (64,1%)	173 (78,3%)
Метаболический синдром, n (%)	256 (76,4%)	75 (65,8%)	181 (81,9%)
Сахарный диабет, n (%)	92 (27,5%)	29 (25,4%)	63 (28,5%)
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	132 (39,4%)	43 (37,7%)	89 (40,1%)
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	144 (42,9%)	43 (37,7%)	101 (47,7%)
Курение, n (%)	67 (19,8%)	24 (21,1%)	43 (19,5%)
Курение текущее, n (%)	24 (7,3%)	5 (9,6%)	12 (5,8%)
Курение в прошлом, n (%)	42 (12,5%)	13 (11,4%)	29 (13,2%)
Поражение органов-мишеней, n (%)	316 (94,33%)	104 (91,23%)	212 (95,93%)

Во время проведения исследования прием азилсартана медоксомила прекратили 9 (2,5%) пациентов с ИБС, включенных в исследование CONSTANT. Среди причин прекращения установлены потеря связи с пациентом в ходе наблюдения (4 случая), нежелание пациента продолжать участие в исследовании (3), другие причины (1), серьез-

ные НЯ (1). В целом по выборке в течение всего периода наблюдения зарегистрировали 43 НЯ, 21 из которых, возможно, было связано с исследуемым препаратом. Наиболее распространенными НЯ были: нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония в 14 (0,72%) случаях; нарушения со стороны нервной си-

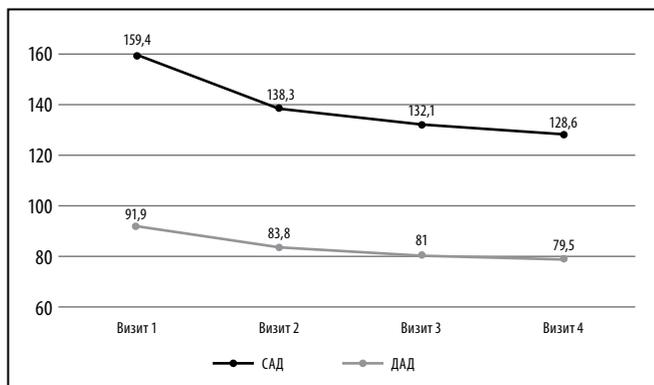


Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у пациентов с ИБС, на фоне терапии Эдарби®

Figure 1. Dynamics of SBP and DBP in patients with coronary artery disease during Edarbi® therapy

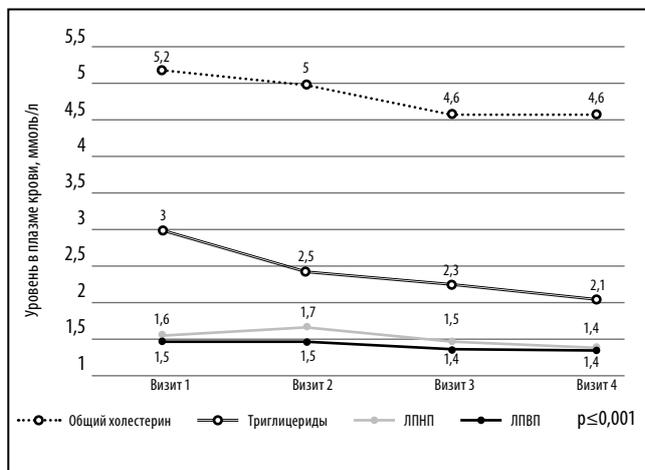


Рисунок 2. Динамика липидного профиля на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС, получающих статины

Figure 2. Dynamics of the lipid profile during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease receiving statins

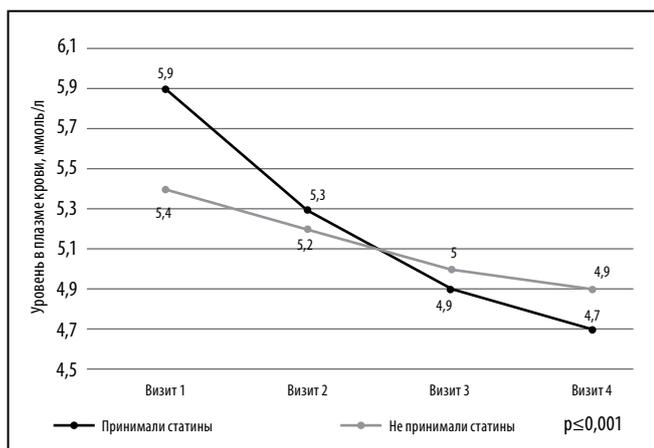


Рисунок 3. Динамика общего холестерина на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС, в зависимости от приема статинов

Figure 3. Dynamics of total cholesterol during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease, depending on statin use

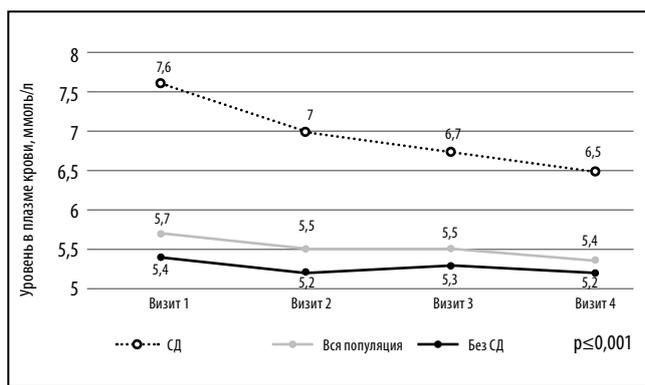


Рисунок 4. Динамика тощакowej глюкозы на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС

Figure 4. Dynamics of fasting glucose during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease

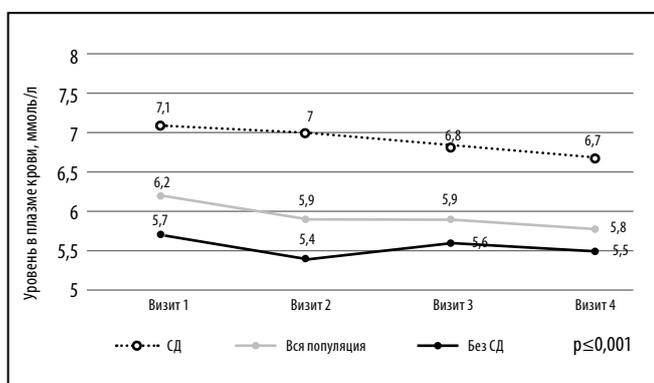


Рисунок 5. Динамика гликированного гемоглобина на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС

Figure 5. Dynamics of glycosylated hemoglobin during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease

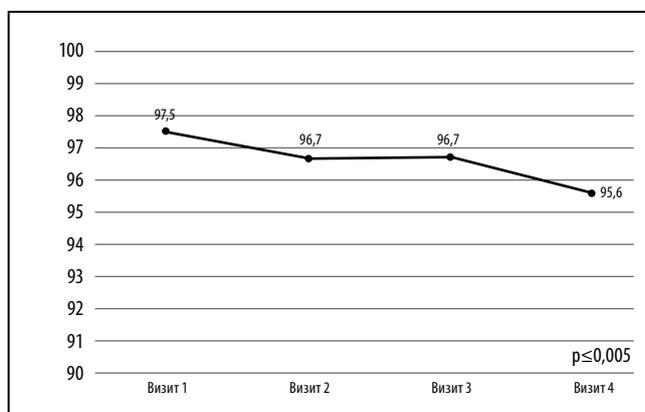


Рисунок 6. Динамика окружности талии на фоне терапии Эдарби® у пациентов с ИБС

Figure 6. Dynamics of waist circumference during Edarbi® therapy in patients with coronary artery disease

стемы – головокружение в 2 (0,1%) случаях, головная боль в 1 (0,05%) случае. Все НЯ, связанные с исследуемым препаратом, имели легкую или умеренную интенсивность. В ходе исследования зарегистрировали 4 серьезных НЯ (ангионевротический отек, нейросенсорная тугоухость, рак предстательной железы и перелом костей черепа), не связанных с приемом исследуемого препарата.

Обсуждение

Несмотря на большое количество эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов, контроль АД по-прежнему остается трудной задачей, достичь целевого АД удается только примерно у 25% пациентов [30]. Вместе с тем, рандомизированные клинические исследования (РКИ) демонстрируют, что снижение среднего систолического АД порядка всего 2 мм рт. ст. может привести к снижению смертности от инсульта на 10% и на 7% от ИБС или других сосудистых причин [31]. Это демонстрирует необходимость применения высокоэффективных антигипертензивных препаратов у лиц с ИБС или высоким риском её развития. ИАПФ являются хорошо изученными препаратами с доказанной эффективностью в отношении снижения АД и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее, они связаны с некоторыми побочными эффектами, которые ограничивают их применение, такими как постоянный кашель, реже – ангионевротический отек [32,33]. БРА также воздействуя на РААС имеют аналогичную или даже большую эффективность в отношении снижения АД, при этом по-видимому, обладают меньшим количеством побочных эффектов, таких как кашель в частности [34], хотя существенных различий в развитии связанных с этими классами препаратов нежелательных явлений не зарегистрировано [35-37]. Антигипертензивная эффективность используемых для лечения АГ сартанов не одинакова, хотя все они воздействуют на один и тот же механизм [38]. Азилсартан медоксомил является самым последним одобренным препаратом этого класса [20] и де-

монстрирует способность снижать АД в большей степени, чем олмесартан, который считается наиболее мощным из всех БРА [21, 39]. Сравнение ИАПФ рамиприла с азилсартаном, также показало превосходство последнего [40], это сравнение особенно ценно, поскольку рамиприл считается эталонным ИАПФ, который имеет высокую антигипертензивную эффективность [41, 42]. В данном РКИ азилсартан оказался не только более эффективным, но и пациенты в группе БРА испытывали меньше число нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения [40].

Неинтервенционные исследования, подобные настоящему, дополняют результаты РКИ, поскольку они включают пациентов, которые часто исключаются из клинических испытаний из-за строгих критериев включения и исключения, таким образом, отражая клиническую практику. Это было проиллюстрировано на основе «Global Registry of Acute Coronary Events» (регистр GRACE) [43]. Для этого анализа 8469 пациентов были разделены на три группы: включенные в современные РКИ ($n = 953$), подходящие, но не включенные ($n = 4669$) и пациенты, не соответствующие критериям включения ($n = 2847$). Было обнаружено, что участники РКИ имели самый низкий риск смерти; подходящие, но не включенные пациенты имели более высокий риск, а неподходящие пациенты имели самый высокий риск. В настоящем исследовании эффективность, безопасность и переносимость антигипертензивной терапии, основанной на азилсартане медоксомиле, у больных ИБС оценивали в реальной клинической практике, в рамках наблюдательного неинтервенционного многоцентрового международного исследования CONSTANT.

Данные, полученные в ходе субанализа исследования CONSTANT показали, что среднее снижение САД у больных с ИБС составило 30 мм рт. ст., ДАД – 12,5 мм рт. ст. Эдарби® оказался одинаково эффективен, как в режиме монотерапии ($p \leq 0,001$), так и в комбинации с другими препаратами ($p \leq 0,001$). Статистически значимой разницы между средним снижением САД и ДАД в группах монотерапии и комбинации получено не было. До-

Таблица 3. Динамика САД, ДАД и ЧСС у пациентов с ИБС, на фоне терапии Эдарби® в различных режимах

Table 3. Dynamics of SBP, DBP and heart rate in patients with coronary artery disease during therapy with Edarbi® in various modes

	В режиме монотерапии (n = 114)	В режиме комбинации (n = 221)
Визит 1 (скрининг)		
САД, мм рт. ст.	159,9±11,53	158,5±13,44
ДАД, мм рт. ст.	91,19±7,1	92,3±9,6
ЧСС	71,49±9,8	73,59±10,6
Визит 4 (6 месяцев)		
САД, мм рт. ст.	130,13±11,01	125,87±10,69
Δ* (САД)	29,76±14,27	32,68±16,9
p*	≤0,001	≤0,001
ДАД, мм рт. ст.	78,6±6,2	79,9±8,1
Δ* (ДАД)	12,35±11,5	12,57±7,7
p*	≤0,001	≤0,001
ЧСС	68,6±6,8	67,9±6,17
Δ* (ЧСС)	2,9±2,6	5,7±3,7
p*	н/д	≤0,001

стижение целевого АД в целом по выборке (в обоих режимах назначения) составило 84,5%. В группе пациентов, получавших азилсартан медоксомил в режиме монотерапии, через 6 месяцев лечения целевые значения АД были достигнуты у 91%, тогда как в случае комбинированного лечения достижение целевых значений АД составило 81%, что по-видимому, связано с более тяжелым клиническим статусом последних, вместе с тем средние исходные значения АД между группами не различались.

Высокая эффективность азилсартана медоксомила в реальной клинической практике подтверждается и данными проспективного регистра EARLY (Германия, 2016), который преследовал схожие с исследованием CONSTANT цели. В общей сложности 3849 пациентов с эссенциальной АГ были набраны из отделений первичной медицинской помощи в Германии. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были диабет и ИБС. Пациенты, которым инициировали монотерапию, содержащую либо азилсартан, либо ИАПФ, были включены в соотношении семь к трем. Значения АД, достигнутые через 12 месяцев, составили $134,1 \pm 12,9 / 80,8 \pm 8,0$ мм рт. ст. в группе азилсартана и $134,9 \pm 13,1 / 81,4 \pm 8,7$ мм рт. ст. в группе ИАПФ. Таким образом, статистически значимой разницы по уровню достигнутого АД между группой азилсартана и ИАПФ получено не было. Результаты EARLY показали, что целевой показатель АД $< 140 / 90$ мм рт. ст. был достигнут у значительно большей доли пациентов в группе азилсартана по сравнению с группой ИАПФ ($61,1\%$ vs $56,4\%$, $p < 0,05$), причем этот результат сохранялся после корректировки на различия в базовых характеристиках [44]. Более низкие значения АД и большая доля пациентов, достигших целевых уровней АД в настоящем исследовании, возможно связаны с тем, что все пациенты, включенные в исследование CONSTANT, имели ожирение или избыточную массу тела, что объясняет более высокую эффективность препарата.

У пациентов с ИБС также, как и в общей выборке исследования CONSTANT, помимо высокой антигипертензивной эффективности Эдарби® продемонстрировал позитивные метаболические свойства и плейотропные эффекты. В настоящем исследовании, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, в том числе с диуретиками и бета-блокаторами азилсартана медоксомил приводил к снижению общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, в том числе у больных ИБС, не принимающих статины ($p \leq 0,001$). Также на фоне применения Эдарби® наблюдалась положительная динамика показателей углеводного обмена, у больных ИБС и СД 2 типа регистрировалось статистически значимое снижение уровня тощачковой глюкозы и гликированного гемоглобина.

Положительное влияние на метаболический профиль азилсартана медоксомила может быть обусловлено не только блокадой рецепторов ангиотензина, но и взаимодействием с PPAR γ -рецепторами, расположенными в висцеральной жировой ткани [24,26]. Благодаря воздействию на PPAR γ -рецепторы азилсартана медоксомил оказывается способным независимо от антигипертензивного действия влиять на метаболические процессы – повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать поступление в кровь свободных жирных кислот, что подтверждается благоприятными изменениями липидного профиля пациентов и улучшением гликемического контроля, выявленными в ходе настоящего исследования.

Способность азилсартана медоксомила влиять на чувствительность тканей к инсулину изучалась на модели спонтанно-гипертензивных крыс при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Лечение препаратом (азилсартана медоксомил) в дозировке 0,3 мг/кг и 1,0 мг/кг в течение 2 нед. приводило к повышению скорости инфузии глюкозы, отражающей повышение чувствительности тканей к инсулину [24]. Влияние азилсартана медоксомила на толерантность к глюкозе изучалось на мышцах линии КК-Ау как модели развития СД. Животные получали лечение азилсартаном или кандесартаном в течение 2 нед. Лечение азилсартана медоксомилом повышало толерантность к глюкозе как по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$), так и по сравнению с кандесартаном ($p \leq 0,05$) [26].

Оценке антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила и его влиянию на уровень адипокинов и маркеров воспаления при переводе с терапии лозартаном, валсартаном или телмисартаном было посвящено исследование С.В. Недогоды и соавт. Открытое наблюдательное исследование длительностью 24 нед. включало 60 пациентов, получавших ранее терапию лозартаном 100 мг/сут. или валсартаном 160-320 мг/сут., или телмисартаном 80 мг/сут. В ходе исследования всем пациентам проводились СМАД, апplanationная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторные тесты (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, НОМА-индекс, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6). Результаты исследования продемонстрировали дополнительное снижение САД после перевода пациентов с терапии лозартаном на 29,05%, валсартаном – на 22,5% и телмисартаном – на 8,9% ($p < 0,05$). Отмечалось уменьшение центрального САД на 25,9%, 8,8% и 11,9%; центрального пульсового давления – на 40%, 18,4% и 19,6%; индекса аугментации – на 28,9%, 20,7% и 14,3%; СПВ – на 21,6%, 24,6% и 24,9% при переводе с лозартана, валсартана и телмисартана, соответственно ($p < 0,05$). Наблюдалось снижение уровня лептина на 14%, 9,4%, 16,2%; высокочувствительного С-реактивного белка – на 20,9%, 22,2%, 11,3%; интерлейкина-6 – на 6,2%, 28,9%, 14,8%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9%, 4,7% в группах с исходной терапией лозартаном, валсартаном и телмисартаном, соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, азилсартана медоксомил приводил к дополнительному снижению АД, улучшению эластичности сосудов и метаболического профиля даже после перевода с терапии другими сартанами [45].

Блокада ангиотензина II, в том числе путем воздействия на его рецепторы, устраняет негативное влияние молекулы на сердечно-сосудистую систему, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, углеводный и липидный обмен, что крайне актуально у пациентов с нарушениями метаболизма [25]. В настоящем исследовании также опосредованно подтверждено влияние азилсартана медоксомила на жировую ткань. К концу периода наблюдения у больных с ИБС наблюдалось уменьшение окружности талии ($p \leq 0,005$) и тенденция к уменьшению ИМТ.

Влияние азилсартана медоксомила на массу жировой ткани и размеры адипоцитов также было подтверждено в эксперименте на мышцах линии КК-Ау; животные получали лечение азилсартаном в дозировках 0,66, 1,31 и 6,58 мг/кг в сутки или кандесартаном в течение 2 нед. [26]. Анализиро-

вались образцы эпидидимальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии. Определялись размеры 30 адипоцитов в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Лечение азилсартаном сопровождалось статистически значимым снижением массы жировой ткани и размеров адипоцитов как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном ($p \leq 0,05$).

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании применение Эдарби® у коморбидных пациентов с АГ и ИБС, имеющих избыточную массу тела или ожирение, как в режиме монотерапии, так и в составе комбинации позволило добиться целевых уровней АД у подавляющего большинства больных, обеспечивая эффективный контроль АГ. Назначение азилсартана медоксомила приводило к улучшению метаболического профиля, в том числе снижению холестерина ЛПНП и триглицеридов, что крайне важно у данной категории больных, имеющих очень высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, крайне привлекательно выглядит использование антигипертензивного препарата, имеющего возможность влиять на объем жировой ткани, учитывая крайне высокую распространенность ожирения и избыточной массы тела среди лиц с АГ. Терапия Эдарби® хорошо переносилась пациентами, наиболее частым НЯ была артериальная гипотония и головокружение. НЯ, связанные с исследуемым препаратом, были легкой или умеренной степени и не требовали отмены препарата. В связи с этим, азилсартан медоксопил, обладая высокими антигипертензивными свойствами, возможностью влиять на метаболический профиль и объем жировой ткани, а также имея переносимость, сравнимую с плацебо, может быть препаратом выбора у пациентов с АГ, имеющих ИБС и ожирение или избыточную массу тела в реальной клинической практике.

Ограничения исследования

Данному исследованию присущи ограничения, характерные для любых многоцентровых неинтервенционных исследований: полнота, точность и согласованность данных могли быть неодинаковыми; отсутствие строгих критериев отбора пациентов затрудняло однозначное разделение пациентов на группы для проведения межгрупповых сравнений. Решение назначить препарат, коррекция дозы и контроль достижения целевых уровней артериального давления принадлежало лечащим врачам согласно рутинной клинической практике. На момент проведения исследования доза Эдарби® 20 мг отсутствовала на рынке России и Казахстана. Выполнение объективной оценки приверженности больных назначенному лечению было невозможно. Все обследования, включая лабораторные анализы и инструментальные исследования, выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой и на основании решения врача, что обуславливает отсутствие данных о ряде показателей у отдельных пациентов в ходе визитов, запланированных в рамках исследования. В частности, на первом визите данные о содержании холестерина в сыворотке крови были доступны у 1331 из 1945 пациентов, а на визите 4 – у 962, из которых лишь у 766 пациентов были доступны сведения о значении данного показателя, зарегистрированном на визите 1. В связи с этим, при статистической обработке результатов прово-

дили сравнение не средних значений показателей, а разность между конечными и исходными значениями, вычисленную индивидуально для каждого пациента.

Состав координационного совета:

Чазова Ирина Евгеньевна – д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по науке, руководитель отдела системных гипертензий, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, президент Евразийской ассоциации кардиологов (Москва);

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., профессор, ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва);

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, академик РАН, директор «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово);

Галявич Альберт Сарварович – д.м.н., профессор, академик АН РТ, руководитель направления кардиологии ГАУЗ «МКДЦ», главный внештатный кардиолог ПФО (Казань);

Морова Наталия Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, эндокринологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (Омск);

Невзорова Вера Афанасьевна – д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ, главный терапевт ДФО МЗ РФ г. Владивосток (Владивосток);

Перепеч Никита Борисович – д.м.н., профессор, директор Научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология», Институт высоких медицинских технологий медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург);

Петричко Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики и профилактической медицины, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» (Хабаровск);

Джунусбекова Гульнара Алдешовна – д.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры кардиологии, Казахский Национальный Медицинский университет, президент ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике РК»;

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (Краснодар, Российская Федерация);

Фурменко Галина Ивановна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ (Воронеж);

Ерегин Сергей Янович – к.м.н., главный врач кардиологического центра «Паритет» (Ярославль);

Денисова Ирина Давидовна – заведующая отделом клинико-экспертной работы, ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер» (Уфа).

Список литературы:

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–450. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018912>
- Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al.; Authors/Task Force Members: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. Epub ahead of print. PMID: 37345492. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017;317:165–182. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
- Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2022;94(1):9–17. [Aksenova AV, Oschepkova EV, Chazova IE. [Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension)]. *Ter Arkh*. 2022 Jan 15;94(1):9–17. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>
- Celemajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1468–1474. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90141-4)
- Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*. 1991;265:489–495. PMID: 1824642
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–774. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90878-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90878-9)
- Zang, J., Liang, J., Zhuang, X. et al. Intensive blood pressure treatment in coronary artery disease: implications from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Hum Hypertens*. 2022;36:86–94. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00494-8>
- Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100655. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655>
- Obesity in patients with established coronary artery disease over a 20-year period (1997–2017) Koziel P, Jankowski P, Mirek-Bryniarska E, et al. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131:26–32. <https://doi.org/10.20452/pamw.15742>
- Atique SM, Shadbolt B, Marley P, Farshid A. Association between body mass index and age of presentation with symptomatic coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2016;39:653–657. <https://doi.org/10.1002/clc.22576>
- Are risk factors for coronary artery disease different in persons with and without obesity? Azab M, Al-Shudifat AE, Johannessen A, Al-Shdaifat A, Agraib LM, Tayyem RF. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16:440–445. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0152>
- Hecker J., Freijer K., Hilgsmann M. et al. Burden of disease study of overweight and obesity; the societal impact in terms of cost-of-illness and health-related quality of life. *BMC Public Health*. 2022 Jan 7;22(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12449-2>
- Mehta A, Meng Q, Li X, et al. Vascular regenerative capacity and the obesity paradox in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:2097–2108. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.315703>
- Bagi Z, Broskova Z, Feher A Obesity and coronary microvascular disease – implications for adipose tissue-mediated remote inflammatory response. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12:453–461. <https://doi.org/10.2174/15701611266614042321843>
- 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;35:922–944. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001276>
- Ong HT, Ong LM, Ho JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials. *ISRN Cardiol*. 2013 Nov 6;2013:478597. PMID: 24307952; PMCID: PMC3836383. <https://doi.org/10.1155/2013/478597>
- Zhang Y, Ding X, Hua B, Liu Q, Chen H, Zhao XQ, Li W, Li H. Real-world use of ACEI/ARB in diabetic hypertensive patients before the initial diagnosis of obstructive coronary artery disease: patient characteristics and long-term follow-up outcome. *J Transl Med*. 2020 Apr 1;18(1):150. PMID: 32238168; PMCID: PMC7114815. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02314-y>
- Bauters C, Tricot O, Meurice T, Lamblin N; CORONOR Investigators. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. *Coron Artery Dis*. 2017 Dec;28(8):636–641. PMID: 28914638. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000560>
- Jones JD, Jackson SH, Agboton C, Martin TS. Azilsartan Medoxomil (Edarbi): The Eighth Angiotensin II Receptor Blocker. *P T*. 2011 Oct;36(10):634–40. PMID: 22346296; PMCID: PMC3278144.
- Bakris G.L. et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(2):81–88. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x>
- Deerochanawong C, Chang KC, Woo YC, Lai WT, Chutinet A. A Prospective Study of Azilsartan Medoxomil in the Treatment of Patients with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes in Asia. *Int J Hypertens*. 2022 Jan 7;2022:2717291. PMID: 35036003; PMCID: PMC8759883. <https://doi.org/10.1155/2022/2717291>
- Zhao M, Li Y, Wang J et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1123–9. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01471.x>
- Kusumoto K, Igata H, Ojima M. Antihypertensive, insulin-sensitizing and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type I receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol*. 2011 Nov 1;669(1-3):84–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.014>
- Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front Pharmacol*. 2016;7:235. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00235>
- Iwai M. TAK-536, a new receptor blocker, improved glucose intolerant and adipocyte differentiation. *AJH* 2007;20:579–86. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.12.010>
- French C, Tarikuz Zaman AKM, Sobel BE. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-I protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58:143–8. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e31821dcbca>
- Kajiya T, Ho C, Wang J, Vilardi R, Kurtz TW. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *Journal of Hypertension*. 2011 Dec;29(12):2476–2483. PMID: 21986624. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834c46fd>
- Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. *Системные гипертензии*. 2016;13(3):6–12. [Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and over-weight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. *Systemic Hypertension*. 2016;13(3):6–12 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/SG29130>
- Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens*. 2004;22(3):479–486. <https://doi.org/10.1097/00004872-200403000-00009>
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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(9349):1903–1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
- Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Stoeber ZM. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Induced Angioedema. *Am J Med*. 2015;128(2):120–125. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.011>
- De Caterina AR, Harper AR, Cuculi F. Critical evaluation of the efficacy and tolerability of azilsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:299–305. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S22589>
- Appel GB, Appel AS. Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47(2):105–115. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2004.04.005>
- Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 22;2014(8):CD009096. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009096.pub2>
- Hasvold LP, Bodegard J, Thuresson M, Stalhammar J, Hammar N, Sundstrom J, et al. Diabetes and CVD risk during angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment in hypertension: a study of 15 990 patients. *J Hum Hypertens*. 2014;28(11):663–669. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.43>
- Roy J, Shah NR, Wood GC, Townsend R, Hennessy S. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for hypertension on clinical end points: a cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14(7):407–414. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00617.x>
- Kurtz TW, Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:133–143. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s22595>
- Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(2):181–190. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00464.x>
- Bonner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens*. 2013;27(8):479–486. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.6>
- Anderson VR, Perry CM, Robinson DM. Ramipril: a review of its use in preventing cardiovascular outcomes in high-risk patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(6):417–432. <https://doi.org/10.2165/00129784-200606060-00012>
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. <https://doi.org/10.1056/NEJM20001203420301>
- Tang EW, Wong CK, Herbigson P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):29–35. Erratum in: *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):851. PMID: 17174633. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.004>
- Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, Baumgart P, Mahfoud F, Buhck H, Ehmen M, Ouarrak T, Senges J, Schmieder RE; EARLY Registry Group. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Mar 8;16:56. PMID: 26956148; PMCID: PMC4784379. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0222-6>
- Weber M.A. Interrupting the RAS: the role of ACE and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12(12):189–94. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00105-3](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00105-3)
- Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В. и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал*. 2019;1(1):70–79. [Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Popova E.A. Effectiveness of insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;1(1):70–79. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79>



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ РОССИИ**

**XI ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

**ЛЁГочНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ
2023**

14-15 декабря 2023 г.
ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ

WWW.GIPERTONIK.RU
e-mail: rsh@gipertonik.ru



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-39-46>
УДК (UDC) 616.12-008.331.1

Параметры жесткости сосудистой стенки у больных АГ с ожирением и нормальной массой тела после перенесенной новой коронавирусной инфекции

*Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Андреевская М.В., Блинова Н.В.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, дом 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Цель: изучить и сопоставить функциональное состояние сосудистой стенки (скорость пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) у больных артериальной гипертонией с ожирением и у больных артериальной гипертонией с нормальной массой тела через 1 месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции в среднетяжелой и тяжелой форме.

Материалы и методы. В исследование включены 87 пациентов обоего пола, в возрасте от 18 до 55 лет, из которых сформированы три группы: в первую группу отобраны лица с АГ и нормальной массы тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), перенесшие COVID-19 в течении месяца, вторая группа включала лиц с АГ и ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), перенесших COVID-19 в течении месяца, контрольную группу составило 20 человек с АГ и ожирением без перенесенного COVID-19. Всем исследуемым проведена оценка параметров роста, веса, окружности талии, ИМТ. Определены параметры липидного профиля, уровня глюкозы. Всем пациентам проводилось офисное измерение систолического и диастолического АД. 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 значимо различалась между 1 и 2 группами ($p < 0,001$), в группе пациентов с АГ и ожирением СПВ составила 6,26 (5,17-7,26) м/сек, в группе без ожирения – 4,50 (4,21-5,10) м/сек. Установлены статистически значимые различия параметров ЛПИпр ($p = 0,020$) по уровню CAVI: R-CAVI ($p = 0,012$) и R-tb ($p = 0,026$), L-CAVI ($p = 0,010$) и L-tb ($p = 0,007$). Между исследуемыми группами 1 и 2 выявлены статистически значимые различия по ЧСС ($p = 0,005$).

Заключение. По данным нашей работы, во видимому, вклад ожирения в состояние сосудистой стенки более значим, чем вклад COVID-19. Однако ухудшение показателей жесткости артерий приводит к худшим исходам COVID-19, что требует более тщательного подхода к диагностике состояния сосудистой стенки на ранних госпитальных этапах. Неинвазивная оценка жесткости артерий может помочь выявить лиц с риском клинического ухудшения.

Ключевые слова: COVID-19, Артериальная гипертония, жесткость сосудов, скорость пульсовой волны, ожирение

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

Конфликт интересов. Автор статьи Жернакова Ю.В. является ответственным секретарем журнала «Системные гипертензии», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии известных конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

Для цитирования: Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Андреевская М.В., Блинова Н.В. Параметры жесткости сосудистой стенки у больных АГ с ожирением и нормальной массой тела после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Системные гипертензии. 2023;20(3):39-46. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-39-46>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 13.09.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 26.09.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 16.10.2023

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Кокаева Изольда Омаровна, врач-кардиолог, аспирант отд. гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, дом 15 А, Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: izolda.kokaeva@icloud.com, ORCID: 0000-0002-4269-4608

Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. Академика Чазова, дом 15 А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-63-00, e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Андреевская Марина Владимировна, к.м.н., науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, дом 15 А, Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: marineracrim@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5917-0205

Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., ст. науч. сотр. отд. гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. Академика Чазова, дом 15 А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-61-86, e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Arterial stiffness parameters in obesity and normal weight hypertensive patients after COVID-19

*Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Marina V. Andreevskaya, Nataliya V. Blinova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 A, Moscow 121552, Russian Federation

Summary

Aim. To study and compare the functional state of the vascular wall (pulse wave velocity, cardiac-ankle vascular index) in obesity arterial hypertension patients and in arterial hypertension patients with normal body weight 1 month after a new coronavirus infection in moderate to severe form.

Materials and methods. The study included 87 patients of both sexes, aged from 18 to 55 years, from which three groups were formed: the first group included people with AH and normal body weight ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) who had undergone COVID-19 within a month, the second group included people with AH and obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) who had undergone COVID-19 within a month, the control group consisted of 20 people with AH and obesity without COVID-19. The parameters of height, weight, waist circumference, and BMI were assessed in all subjects. The parameters of lipid profile, glucose level were determined. All patients underwent office measurement of systolic and diastolic BP. Arterial stiffness was determined according to CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), brachial-ankle pulse wave velocity – PWVba (VaSera 1000), aortic pulse wave velocity – PWVao (EnVisor ultrasound system).

Results. PWVao significantly differed between groups 1 and 2 ($p < 0,001$), in the group of patients with AH and obesity PWV was 6,26 (5,17-7,26) m/sec, in the group without obesity – 4,50 (4,21-5,10) m/sec. Statistically significant differences were found in the parameters of ABlr ($p = 0,020$), in the level of CAVI: R-CAVI ($p = 0,012$) and R-tb ($p = 0,026$), L-CAVI ($p = 0,010$) and L-tb ($p = 0,007$). Statistically significant differences in RHR were found between study groups 1 and 2 ($p = 0,005$).

Conclusion. The contribution of obesity to vascular wall health appears to be more significant than that of COVID-19. However, worsening arterial stiffness scores lead to worse COVID-19 outcomes, which calls for a more thorough approach to diagnosing vascular wall health early in the hospital setting. Non-invasive assessment of arterial stiffness may help to determine those at risk of clinical deterioration.

Keywords: COVID-19, Arterial hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, obesity

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

Founding source. The authors declare that there is not conflict of interest.

Conflict of interests. Author of the article Yuliya V. Zhernakova is responsible secretary of the journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

For citation: Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Marina V. Andreevskaya, Nataliya V. Blinova. Arterial stiffness parameters in obesity and normal weight hypertensive patients after COVID-19. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):39-46 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-39-46>

Information about authors:

***Corresponding author: Izolda O. Kokaeva**, cardiologist, Graduate Student, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 A, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: izolda.kokaeva@icloud.com, ORCID: 0000-0002-4269-4608

Yuliya V. Zhernakova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 A, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Marina V. Andreevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Scientific Advisor, Cardiology A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 A, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: marineracrim@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5917-0205

Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova street, 15 A, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала свидетелем других пандемий 21 века – ожирения и артериальной гипертензии (АГ). COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. Большинство случаев COVID-19 протекает в легкой форме, но примерно в 20% случаев требуется госпитализация из-за тяжелых проявлений, таких как одышка и дыхательная недостаточность [1]. Несмотря на то, что COVID-19 в основном широко известен благодаря своим респираторным симптомам, возникающим в результате вирусной пневмонии, это заболевание может также вызывать ряд внегочечных проявлений [2]. Эпидемиологические данные о связи между COVID-19 и сердечно-сосудистой системой указывают на то, что АГ является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при COVID-19 [3], определяющим прогноз у госпитализированных пациентов COVID-19 [4,5]. Возраст и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) также стали независимыми факторами риска ухудшения исходов COVID-19 [6]. В свою очередь возраст и уровень артериального давления (АД) считаются двумя основными предикторами состояния сосудистой стенки, определяющими риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. В развитии артериальной жесткости имеют место два патофизиологических процесса в сосудистой стенке – атеросклероз и артериосклероз [8]. Атеросклероз связан с поражением интимы, образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки и окклюзией сосуда. Артериосклероз является следствием поражения среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости. И хотя была установлена ассоциация между степенью артериальной жесткости и масштабом поражения атеросклеротическими бляшками [9], не всегда удается доказать влияние традиционных факторов риска атеросклероза на развитие артериосклероза [10], что предполагает альтернативные патофизиологические механизмы последнего. Структура средней оболочки, а именно взаимодействие между эластином (задействованным при низком давлении и растяжении) и неэластичными коллагеновыми волокнами (задействованными при более высоком давлении и растяжении), является основным определяющим фактором артериальной жесткости в крупных магистральных сосудах. Старение и сосудистые заболевания приводят к уменьшению количества функциональных эластичных волокон и увеличению неэластичного коллагенового компонента, что объясняет естественное увеличение жесткости артерий с возрастом (сосудистое старение). Хотя потеря эластических волокон, замещающий фиброз, перекрестное связывание коллагена и эластина и медиальная кальцификация являются основными детерминантами жесткости сосудов, на жесткость артерий также влияет эндотелиальная дисфункция (воспаление, окислительный стресс и модуляция тонуса гладкой мускулатуры в мышечных артериях), отражающая тонкое взаимодействие интима-медиа. Таким образом, изменения жесткости артерий можно классифицировать как пассивные (из-за соотношения эластин-коллаген и вариабельности сердечного ритма)

и активные (индуцированные оксидом азота, эндотелином и тонусом гладкой мускулатуры сосудов) [11]. Эндотелиальная дисфункция и патология интимы способствуют артериальной жесткости, однако соотношение между артериосклерозом и атеросклеротической болезнью еще недостаточно изучены. Степень жесткости артерий играет решающую роль в развитии ССО и связана со смертностью в популяциях с ожирением [12]. Поскольку исследования показали, что COVID-19 связан с эндотелитом и последующей эндотелиальной дисфункцией, а также с дестабилизацией цифр АД, он может приводить к ускоренному развитию атеросклероза [13]. Имеющиеся данные показывают, что некоторые параметры жесткости артерий коррелируют с продолжительностью пребывания больных в стационаре и являются независимыми предикторами внутрибольничной и краткосрочной смертности от COVID-19 [14]. Lambadiari и др. [15] в 12-месячном исследовании показали, что у пациентов с COVID-19 наблюдается стойкая артериальная жесткость и эндотелиальная дисфункция в постковидном периоде.

Скорость пульсовой волны (СПВ) является интегральным показателем жесткости сосудистой стенки [16]. СПВ увеличивается при снижении внутренней эластичности артериальной стенки, что наблюдается при атеросклерозе и артериосклерозе. За последние несколько лет появилось несколько методов измерения СПВ. Золотым стандартом неинвазивного метода измерения жесткости крупных артерий является каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны (кфСПВ) [17]. В нескольких исследованиях сообщалось, что артериальная жесткость, измеряемая каротидно-фemorальной СПВ, является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа [18,19,20]. Однако данный метод не получил широкого распространения в рутинной клинической практике, поскольку для получения точной пульсовой волны требуются сложные методики. Наряду с кфСПВ, СПВ в аорте (СПВао) также является точной методикой. СПВао определяется с помощью визуализирующего ультразвукового метода исследования. Преимущества данной методики – измерение СПВ в самой аорте, минусы – измеряемые показатели зависят от АД и частоты сердечных сокращений. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) является маркером жесткости артерий, основанным на параметре жесткости β , который был разработан в 2004 г [21]. CAVI отражает жесткость артерий от места отхождения восходящей аорты до щиколотки, практически не зависит от АД во время измерения, но на него влияет хроническое воздействие на сосудистую стенку повышенного АД. Во многих исследованиях сообщается, что CAVI высок у людей с АГ [22,23]. Также по данным исследований говорится об улучшении показателей CAVI на фоне приема антигипертензивных препаратов (иАПФ, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и т.д.). CAVI высок у пациентов с метаболическим синдромом [24]. Потеря массы тела улучшает CAVI у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом в дополнение к снижению факторов риска [25]. Обратная корреляция между CAVI и индексом массы тела наблюдалась в нескольких исследованиях. Однако висцеральный и эпикардиальный жир, но не подкожный жир, были положительно связаны с CAVI [26].

Таким образом, можно предполагать, что повышенная артериальная жесткость может представлять дополнительную прогностическую ценность у пациентов с COVID-19 особенно молодого возраста с ожирением и АГ, определяющей прогноз у данной категории больных в постковидном периоде.

Цель исследования

Изучить и сопоставить функциональное состояние сосудистой стенки (скорость пульсовой волны, сердечно-лунный сосудистый индекс) у больных АГ с ожирением и у больных АГ с нормальной массой тела через 1 месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции в среднетяжелой и тяжелой форме.

Материал и методы исследования

Набор пациентов осуществлен на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2020-2021 гг., проходивших амбулаторное или стационарное обследование в отделе гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК имени Е.И. Чазова» Минздрава России.

Для исследования последовательно, амбулаторно было отобрано 67 пациентов с АГ, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, в период между 3-й и 4-ой неделями после выписки из стационара, в возрасте от 18 до 55 лет, обоюбого пола. В контрольную группу включены 20 пациентов с АГ и ожирением, не переносившие COVID-19. Пациенты, включенные в исследование, нахо-

дились на подобранной антигипертензивной терапии с достигнутыми целевыми уровнями АД.

Критериями исключения из исследования были тяжелые структурные приобретенные и врожденные поражения сердца, COVID-19 в легкой и крайне тяжелой степени тяжести, онкологические заболевания; сахарный диабет 1 и 2 типа, установленный диагноз вторичной АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз и др.), тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы), клинически значимые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,75 м², креатинин крови > 130 ммоль/л, протеинурия); беременность и период лактации; нарушения ритма сердца (постоянная форма мерцательной аритмии, брадикардия), хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадия, острая и хроническая сердечная недостаточность (I-IV ФК по NYHA), нестабильность веса (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 месяцев 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.

Антропометрические измерения

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. Расчет ИМТ по формуле Кетле: ИМТ = МТ, кг / (рост, м)². В день исследования прием гипотензивным препаратов был отложен.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ, перенесших COVID-19 и контрольной группы

Table 1. Clinical features of hypertensive patients with COVID-19 compared with a control group

Параметры	Группа 1 (n=34) ИМТ < 25 кг/м ²	Группа 2 (n=33) ИМТ ≥ 30 кг/м ²	Группа 3 (n=20) контрольная	p
Возраст, Ме (Q ₁ -Q ₃)	48 (38,5 – 51,0)	47,5 (31,0 – 53,0)	42,0 (36,3 – 43,8)	0,002 p ₃ =0,004
Окружность талии, М±SD (95%ДИ)	72,3±12,0	111,4±12,3	109,3±13,8	0,01
Вес, М±SD (95%ДИ)	63,6±11,1	99,3±15,4	103,5±8,7	<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ИМТ, Ме (Q ₁ -Q ₃)	23,1±4,7	33,4±4,8	32,1±5	<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
САД(ср), мм рт. ст., Ме (Q ₁ -Q ₃)	121,0±35,8	134,0±20,7	130,0±26,5	0,184
ДАД(ср), мм рт. ст., Ме (Q ₁ -Q ₃)	77,0±23	86,8±10,7	86,0±20	0,239
ПАД(ср), мм рт. ст., Ме (Q ₁ -Q ₃)	45,0±11	48,0±6	50±6	0,885
ОХС ммоль/л, М±SD (95%ДИ)	4,51±0,68	6,21±0,87	5,36±0,4	<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ТГ ммоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,10±0,18	3,06±1,39	1,69±1,21	<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,8±0,3	5,9±0,86	5,4±0,7	<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,009

Примечание/Note: p1 – значимость различий между 1 группой и 2 (p1 – significance of differences between group 1 and group 2); p2 – значимость различий между 1 группой и 3 (p2 – significance of differences between group 1 and group 3); p3 – значимость различий между 2 группой и 3 (p3 – significance of differences between group 2 and group 3)

Лабораторная диагностика

В пробах венозной крови, взятой натощак из левой локтевой вены, после 12 часов голодания определялись следующие показатели: холестерин (ХС), триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, глюкоза. Лабораторные методы строго стандартизированы и выполнены в клинической и иммунобиохимической лабораториях ФГБУ «НМИЦК имени Е.И. Чазова» Минздрава России.

Инструментальная диагностика

Всем пациентам проводилось офисное измерение систолического и диастолического АД (САД, ДАД) методом Короткова. В статье представлены результаты среднего АД (САД, ДАД, ПАД), оцененного во время проведения CAVI (Fukuda Denshi Co. Ltd, Токио, Япония).

Оценка жесткости магистральных артерий

Жесткость артерий оценивалась с помощью прибора VaSera VS-1000 CAVI (Fukuda Denshi Co. Ltd, Токио, Япония). Плече-лодыжечная скорость пульсовой волны рассчитывалась по методике, описанной ранее [27]. Оценку сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) проводили утром после 12 часов голодания. Манжеты накладывались на обе верхние конечности и лодыжки, при этом пациент располагался в положении лежа, голова в положении по средней линии. После 10 минутного отдыха проводились измерения. Одновременно аппарат регистрировал электрокардиографию, фонокардиографию, давление и форму волны в плечевой и лодыжечной артериях. После этого автоматически рассчитывался CAVI.

Оценка регионарной жесткости нисходящего отдела аорты

С целью определения скорости пульсовой волны в нисходящем отделе аорты (грудной и брюшной отделы) использовался метод ультразвуковой диагностики. Исследование проводили на аппарате EnVisor (Philips) с использованием мультисекторного конвексного датчика (3–5 МГц) согласно ранее описанной методике [28].

Статистическая обработка

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого количества наблюдений менее 10).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Результаты исследования

Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. По результатам скрининга обследуемые были разделены на 2 группы с учетом ИМТ. В первую группу отобраны лица с АГ и нормальной массы тела (ИМТ<25 кг/м²), перенесшие COVID-19 в течение месяца, вторая группа включала лиц с АГ и ожирением (ИМТ≥30 кг/м²), перенесших COVID-19 в течение месяца. В группе пациентов с ожирением (группа 1) на долю женщин приходится 39,1% (14), мужчин – 60,9% (19). В группе пациентов без ожирения (группа 2) женщины составили 62,5% (19), мужчины – 37,5% (15). В контрольную группу было включено 20 пациентов с ожирением и наличием АГ без COVID-19. Группы были сопоставимы по возрасту между собой, медиана возраста 1 группы составила 48 лет, 2 группы – 47,5 лет, группа контроля – 42 года, различия выявлены только за счет 1 и 3 групп (p=0,004). По числу курильщиков группы достоверно не отличались (p=0,23). Окружность талии, как один из показателей ожирения, была закономерно больше у лиц 2 группы (p<0,01). Такая же картина наблюдалась при сравнении показателя ИМТ группы 1 и 2 (p<0,001). У пациентов 2 группы были достоверно выше показатели липидного профиля, уровня глюкозы натощак по сравнению с пациентами 1 группы: общего холестерина (ОХС) 6,21±0,87 ммоль/л против 4,51±0,68 ммоль/л (p<0,001), триглицеридов (ТГ) 3,06±1,39 ммоль/л против 1,10±0,18 ммоль/л (p<0,001), глюкозы 5,9±0,86 ммоль/л против 5,4±0,7 ммоль/л (p<0,001).

Региональная жесткость оценивалась с помощью ультразвукового метода диагностики нисходящего отдела аорты. В настоящем исследовании скорость пульсовой волны в аорте (СПВао) значимо различалась между 1 и 2 группами (p<0,001). В группе пациентов с АГ и ожирением СПВ составила 6,26 (5,17-7,26) м/сек, в группе без ожирения – 4,50 (4,21-5,10) м/сек. При сравнении показателей СПВао групп с АГ и ожирением (контрольная группа) статистически значимых изменений не обнаружено (рис. 1).

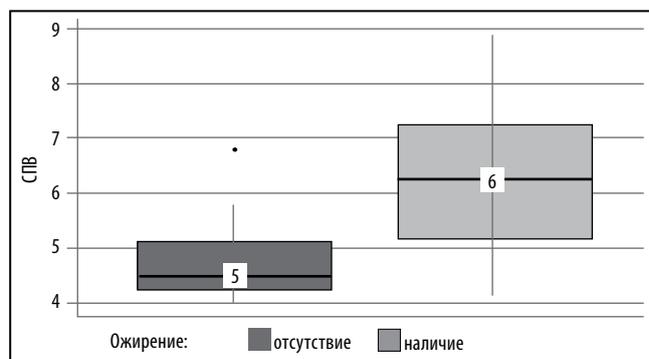


Рисунок 1. Показатель СПВао у больных АГ, перенесших COVID-19, в зависимости от наличия ожирения

Figure 1. PWVao indicator in patients with hypertension who have had COVID-19, depending on the presence of obesity

Между исследуемыми группами 1 и 2 выявлены статистически значимые различия по ЧСС ($p=0,005$). В группе пациентов с ожирением ЧСС составила 67,0 (ДИ 64,0-73,0) ударов в минуту, в группе пациентов без ожирения – 62,0 (ДИ 56,0-63,0) (рис. 2).

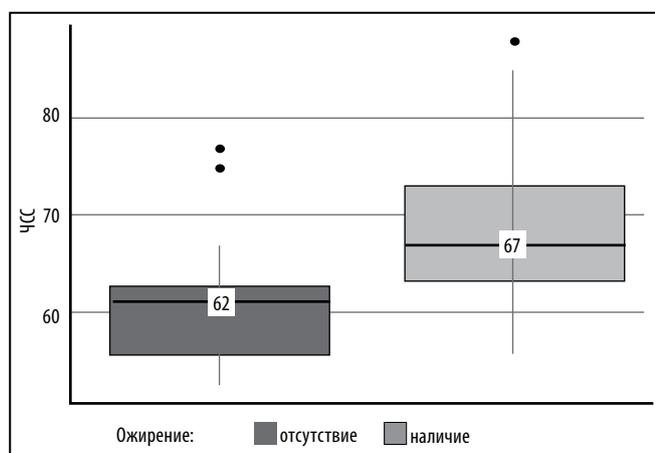


Рисунок 2. Показатели ЧСС у лиц с АГ, перенесших COVID-19, в зависимости от наличия ожирения

Figure 2. Heart rate indicators in people with hypertension who have had COVID-19, depending on the presence of obesity

Магистральная жесткость представлена результатами оценки СПВ в плече-лодыжечном сегменте (СПВпл). Несмотря на достоверные отличия СПВао между группами, СПВпл между группами 1 и 2 достоверно не отличались, R-СПВпл ($p=0,933$), L-СПВпл ($p=0,88$). Однако согласно полученным данным при оценке показателя лодыжечно-плечевого индекса справа (ЛПИпр) и слева (ЛПИлев) в зависимости от наличия ожирения, нами были установлены статистически значимые различия параметров ЛПИпр ($p=0,020$). В группе 2 пациентов с ожирением (рис. 3) ЛПИпр составил $1,14 \pm 0,07$ (1,10-1,18), в группе 1 без ожирения – $1,09 \pm 0,06$ (1,07-1,12). В тоже время статистически значимых различий при сравнении показателя ЛПИлев выявлено не было ($p=0,116$).

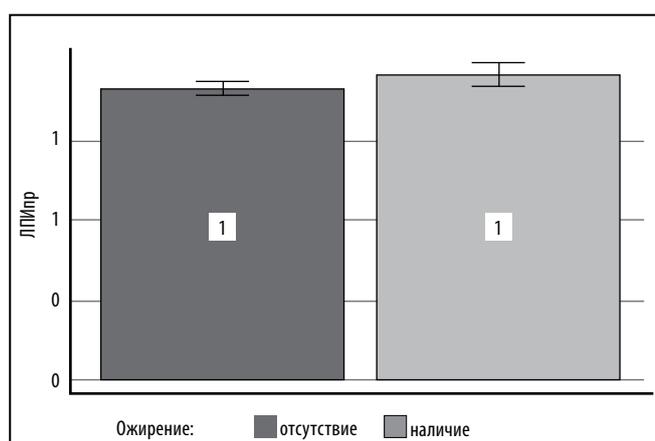


Рисунок 3. Показатели ЛПИпр у лиц с АГ, перенесших COVID-19 в зависимости от наличия ожирения

Figure 3. Indicators of the right ABI in people with hypertension who have had COVID-19, depending on the presence of obesity

При оценке показателей жесткости артериальной стенки по данным САVI в зависимости от наличия ожирения нами были установлены статистически значимые различия между группами по уровню R-CAVI ($p=0,012$), R-tb

($p=0,026$) (табл. 2), также как по уровню L-CAVI ($p=0,010$) и L-tb ($p=0,007$).

Обсуждение

Пандемия COVID-19 стала причиной серьезных социально-экономических и медицинских проблем. По данным Anastassopoulou С. и соавт. [29], наиболее часто госпитализированные в связи с тяжелым течением COVID-19 лица имели АГ, СД 2 типа и ожирение или избыточную массу тела. У этой категории больных чаще развивались осложнения и смерть от новой коронавирусной инфекции, в том числе и в молодом возрасте. Последствия COVID-19 в виде постковидного синдрома и других состояний и заболеваний широко обсуждаются в зарубежной и отечественной литературе. Однако патофизиология острых и подострых проявлений COVID-19, а тем более отдаленных исходов изучена недостаточно. Накапливающиеся сведения говорят о том, что инфекция SARS-CoV-2 часто приводит к эндотелиальной дисфункции, повреждению сосудистой стенки и развитию отдаленных последствий, ухудшающих сердечно-сосудистый прогноз.

Классическая концепция артериальной жесткости относится к нарушенной способности крупных эластических артерий амортизировать циклические колебания систолического и диастолического артериального давления [30]. Относительно недавно появилось понятие жесткости периферических артерий. С патофизиологической точки зрения жесткость сосудистой стенки у пациентов с ожирением отличается от процессов, наблюдаемых при атеросклерозе, в рамках которых происходит повреждение интимы, накопление липидов, воспалительных клеток и миграция гладкомышечных сосудистых клеток с формированием пенистых клеток. С другой стороны, оба процесса часто сосуществуют и имеют общие факторы риска, относящиеся к старению сосудистой системы [30]. Исследования дали ограниченные и противоречивые результаты относительно прогностического значения жесткости периферических артерий [31,32,33,34,35]. Однако Европейское общество кардиологов подтверждает необходимость тщательного наблюдения и дальнейших исследований для изучения потенциальных терапевтических и прогностических последствий эндотелита, вызванного COVID-19, и рекомендует оценку жесткости артерий в качестве маркера исхода COVID-19 и мониторинга лечения [36].

По нашему мнению, прогностическое значение артериальной жесткости, связанной с SARS-CoV-2, у пациентов с ранее существовавшими изменениями сосудистой функции следует проанализировать в специализированных когортах. Нарушение функции сосудов может зависеть не только от тяжести течения COVID-19 в его острой фазе, но и от персистенции симптомов. Таким образом, клиницисты должны рассмотреть базовый скрининг артериальной жесткости у пациентов, страдающих «длительным COVID-19».

Данная работа первая, где проведен сравнительный анализ показателей артериальной жесткости у лиц молодого возраста с АГ после перенесенного COVID-19 в средне-тяжелой и тяжелой форме. В нашей работе мы получили статистически значимое различие по нескольким показателям, отражающим состояние сосудистой стенки у лиц, перенесших COVID-19 в зависимости от наличия ожире-

ния, в частности по СПВ в аорте ($p < 0,001$), оцененной методом ультразвуковой диагностики. При оценке показателей ЛПИ в зависимости от наличия ожирения, нами были установлены статистически значимые различия параметров ЛПИпр ($p = 0,020$), также были установлены статистически значимые различия по уровню CAVI: R-CAVI ($p = 0,012$) и R-tb ($p = 0,026$), L-CAVI ($p = 0,010$) и L-tb ($p = 0,007$). Между исследуемыми группами 1 и 2 выявлены статистически значимые различия по ЧСС ($p = 0,005$).

Проспективный анализ случай-контроль показал, что CAVI (VaSera VS-1000-Fukuda-Denshi Company Ltd., Токио, Япония) был значительно выше при умеренно тяжелом COVID-19 по сравнению с легким COVID-19 [37]. А пороговые значения левого и правого CAVI $> 8,5$ и $> 8,75$, соответственно, могли предсказать тяжесть заболевания. Также в исследовании COSEVAST (международное многоцентровое исследование), выполненное Neeraj K с соавт. [38], получены данные о том, что тяжесть заболевания COVID-19 пропорциональна повышению жесткости артерий. У пациентов с умеренной и тяжелой формами COVID-19 артериальная жесткость значимо выше, чем у пациентов с легкой формой заболевания. У пациентов с легкой формой СПВкф ($829,1 \pm 139,2$ см/с) была достоверно ниже, чем у пациентов с умеренной ($1067 \pm 152,5$ см/с, $p < 0,0001$) и тяжелой ($1416 \pm 253,9$ см/с, $p < 0,0001$) формами. Полученные результаты даже после поправки на значимые факторы риска (ИМТ, возраст) не показали существенного изменения тенденции к увеличению жесткости артерий, средний возраст лиц, включенных в данное исследование, $44,25 \pm 13,85$ лет.

Исследование Otsuka T. [39], проведенное в 2009 г., показало, что абдоминальное ожирение вносит вклад в изменение уровня индекса аугментации (AI), а именно его снижение. В исследовании B. Strasser et al. [40] говорится о тесной связи СПВ (каротидно-бедренная и плече-лодыжечно-плечевая) с наличием абдоминального ожирения. В нашем исследовании окружность талии, как и ИМТ, так-

же были тесно связаны с показателями, отражающими состояние сосудистой стенки (СПВао, CAVI). Эти результаты подтверждают важность ожирения, как фактора риска артериальной жесткости у пациентов молодого и среднего возраста.

Полученные результаты позволяют нам говорить о том, что пациенты с АГ и ожирением имеют более тяжелые последствия COVID-19 в отношении сосудистой стенки, по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела, однако при проведении сравнения с контрольной группой (лица с АГ и ожирением, не переносившие COVID-19) статистически значимых различий по состоянию сосудистой стенки нам установить не удалось. По-видимому, вклад ожирения в состояние сосудистой стенки был более значимым, чем вклад COVID-19, по крайней мере у лиц молодого возраста. Однако прогностическое значение перенесенной коронавирусной инфекции для лиц с ожирением, в частности в отношении сердечно-сосудистого риска необходимо установить в длительных проспективных исследованиях.

Заключение

Ожирение оказывает длительное влияние на сердечно-сосудистую функцию, вызывает раннее старение сосудов и ухудшение показателей артериальной жесткости. Неинвазивная оценка жесткости артерий может помочь выявить лиц с риском клинического ухудшения. Последние технологические достижения позволяют проводить быструю неинвазивную оценку жесткости артерий у постели больного, которую можно легко внедрить в клиническую практику даже у пациентов в критическом состоянии и вовремя скорректировать лекарственную терапию. Лучшее понимание поражения сосудов при COVID-19 и его прогностической значимости поможет охарактеризовать COVID-19 в целом, что является важным шагом в его успешном лечении.

Таблица 2. Анализ показателей жесткости артерий у лиц с АГ, перенесших COVID-19 в зависимости от наличия ожирения

Table 2. Analysis of arterial stiffness indicators in people with hypertension who have had COVID-19 depending on the presence of obesity

Параметры	Группа1 (n=34) ИМТ<25 кг/м ²	Группа2 (n=33) ИМТ<30 кг/м ²	p
R-CAVI	6,6 (6,0-7,3)	7,2 (6,9-8,6)	0,012
R-tb	97 (84-108)	88 (78-96)	0,026
L-CAVI	6,6 (6,0-7,2)	7,2 (6,8-8,5)	0,01
L-tb	85±18 (75-95)	103±19 (95-112)	0,07

Список литературы:

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Liang W, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M; SARS-RAS Investigators. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020 Aug;76(2):366-372. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15324>
- Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, Wu Y, Sun L, Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>
- Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, Pignatelli P, Pastori D. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13378. <https://doi.org/10.1111/eci.13378>
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
- Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol*. 2016 Feb;77:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.11.083>
- Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther*. 2008 Fall;26(3):214-23. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2008.00051.x>
- Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, Amann-Vesti BR. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. *Vasa*. 2015 Sep;44(5):341-8. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000452>
- Sudano I, Roas S, Noll G. Vascular abnormalities in essential hypertension. *Curr Pharm Des*.

- 2011;17(28):3039-44. <https://doi.org/10.2174/138161211798157766>
12. Li P, Wang L, Liu C. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Postgrad Med.* 2017 Mar;129(2):224-230. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.12689903>
13. Saeed S, Mancina G. Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021 Jun;23(6):1099-1103. <https://doi.org/10.1111/jch.14259>
14. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, Thymis J, Katogiannis K, Korakas E, Varlamos C, Andreadou I, Tsoumani M, Triantafyllidi H, Bamias A, Thomas K, Kazakou P, Grigoropoulou S, Kavatha D, Antoniadou A, Dimopoulos MA, Ikonomidis I. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail.* 2021 Nov;23(11):1916-1926. <https://doi.org/10.1002/ehf.2326>
15. Ikonomidis I, Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, Katogiannis K, Thymis J, Korakas E, Pavlidis G, Kazakou P, Panagopoulos G, Andreadou I, Chania C, Raptis A, Bamias A, Thomas K, Kazakou P, Grigoropoulou S, Kavatha D, Antoniadou A, Dimopoulos MA, Filippatos G. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *Eur J Heart Fail.* 2022 Apr;24(4):727-729. <https://doi.org/10.1002/ehf.2451>
16. Liberson AS, Lillie JS, Day SW, Borkholder DA. A physics based approach to the pulse wave velocity prediction in compliant arterial segments. *J Biomech.* 2016 Oct 3;49(14):3460-3466. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.09.013>
17. Williams B, Mancina G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
18. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002 Jan;39(1):10-5. <https://doi.org/10.1161/hy0102.099031>
19. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002 Oct 15;106(16):2085-90. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000033824.02722.f7>
20. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):657-63. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.55235>
21. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006 Apr;13(2):101-7. <https://doi.org/10.5551/jat.13.101>
22. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007 Apr;30(4):335-40. <https://doi.org/10.1291/hyres.30.335>
23. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Difference in positive relation between cardio-ankle vascular index (CAVI) and each of four blood pressure indices in real-world Japanese population. *J Hum Hypertens.* 2019 Mar;33(3):210-217. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0167-1>
24. Yue M, Liu H, He M, Wu F, Li X, Pang Y, Yang X, Zhou G, Ma J, Liu M, Gong P, Li J, Zhang X. Gender-specific association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in the general Chinese population. *PLoS One.* 2017 Oct 26;12(10):e0186863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186863>
25. Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Oishi M, Kotani K, Ogawa Y. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens Res.* 2008 Oct;31(10):1921-30. <https://doi.org/10.1291/hyres.31.1921>
26. Nagayama D, Imamura H, Sato Y, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Ohira M, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Dec 21;13:1-9. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s119646>
27. Ершова А.И., Мешков А.Н., Бойцов С.А., Балахонova Т.В. Современные возможности ультразвуковых методов оценки атеросклеротического процесса у больных семейной гиперхолестеринемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(3):113-122. [Ershova A.I., Meshkov A.N., Boytsov S.A., Balakhonova T.V. Modern ultrasound methods and atherosclerosis assessment in patients with familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(3):113-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2011-3-113-122>
28. 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 (in Russ.)].
29. Anastassopoulou C, Russo L, Tsakris A, Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PLoS One.* 2020 Mar 31;15(3):e0230405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230405>
30. Yu S, McEniery CM. Central Versus Peripheral Artery Stiffening and Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 May;40(5):1028-1033. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.313128>
31. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005 Apr;45(4):592-6. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000159190.71253.c3>
32. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, Stehouwer CD. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 6;63(17):1739-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.041>
33. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, Inoguchi T, Maeda Y, Kohara K, Tabara Y, Nakamura M, Ohkubo T, Watada H, Munakata M, Ohishi M, Ito N, Nakamura M, Shoji T, Vlachopoulos C, Yamashina A; Collaborative Group for J-BAVEL (Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies)*. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension.* 2017 Jun;69(6):1045-1052. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09097>
34. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* 2002 May;25(3):359-64. <https://doi.org/10.1291/hyres.25.359>
35. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, Tanaka H. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens.* 2005 May;19(5):401-6. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001838>
36. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hofer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2177-2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
37. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hofer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2177-2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
38. Kumar N, Kumar S, Kumar A, Bhushan D, Kumar A, Kumar A, Singh V, Singh PK. The COSEVAST Study Outcome: Evidence of COVID-19 Severity Proportionate to Surge in Arterial Stiffness. *Indian J Crit Care Med.* 2021 Oct;25(10):1113-1119. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24000>
39. Aydin E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022 Jan;68(1):73-76. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210781>
40. Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 May;25(5):495-502. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.002>



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-47-54>
УДК (UDC) 612.284.2 + 616.12-008.331.1

Синдром обструктивного апноэ сна в континууме неконтролируемого течения артериальной гипертензии

*Михайлова О.О.¹, Елфимова Е.М.¹, Хачатрян Н.Т.¹, Ершов А.В.¹, Литвин А.Ю.^{1,2}, Чазова И.Е.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

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

Аннотация

Цель. Изучить частоту и степень тяжести нарушений дыхания во время сна у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) среди пациентов, направленных на диагностику в лабораторию сна.

Материалы и методы. Включено 113 пациентов 18–80-ти лет с АГ. Всем больным проведено ночное кардиореспираторное мониторирование, общеклиническая и лабораторно-инструментальная диагностика. За неконтролируемое течение АГ было принято превышение уровня систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. или диастолического АД >90 мм рт. ст. на фоне постоянного приема антигипертензивной терапии (АГТ) – по данным как минимум двух из трех измерений на приеме у врача в лаборатории сна.

Результаты. Среди всех больных с неконтролируемым течением АГ (группа 1; n=42, 37,2%) у 95,2% был выявлен синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). В сравнении с группой с контролируемой АГ (группа 2), индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекс десатурации (ИД) были выше в группе 1 (ИАГ 28,0 соб./ч [14,8; 51,8] против 17,5 соб./ч [8,7; 39,0], p=0,03; ИД 25,3 соб./ч [14,4; 50,6] против 17,1 соб./ч [8,5; 37,0], p=0,04). Кроме того, данные показатели оказались маркерами неконтролируемого течения АГ (ИАГ >19,9 соб./ч, AUC=0,62, p=0,03; ОШ 3,23, 95%; ДИ 1,7–6,1, p=0,00; ИД >19,5 соб./ч, AUC=0,62, p=0,03; ОШ 3,07, 95% ДИ 1,7–5,7, p=0,01). В свою очередь, уровень систолического АД >146 мм рт. ст. оказался маркером наличия СОАС средней или тяжелой степени (AUC=0,66, p=0,00; ОШ 4,45, 95% ДИ 1,8–11,2, p=0,00).

Заключение. Высокая частота СОАС преимущественно средней или тяжелой степени у пациентов с неконтролируемой АГ подчеркивает важность обследования данной группы больных в лаборатории сна. Вероятно, своевременное выявление и лечение СОАС позволит лучше контролировать уровень АД и, таким образом, снизит общий сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, неконтролируемая артериальная гипертензия.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Литвин А.Ю. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Хачатрян Н.Т., Ершов А.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна в континууме неконтролируемого течения артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2023;20(3):47-54. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-47-54>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 28.09.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 05.10.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 16.10.2023

Сведения об авторах:

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

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

Хачатрян Нарине Тиграновна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-53-08, ORCID: 0000-0002-0945-9665

Ершов Алексей Владиславович, аспирант отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, тел: 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0009-0003-2781-1196

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

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

Obstructive sleep apnea syndrome in the continuum of uncontrolled hypertension

*Oksana O. Mikhailova¹, Evgeniya M. Elfimova¹, Narine T. Khachatryan¹, Aleksei V. Ershov¹, Alexandr Yu. Litvin^{1,2}, Irina E. Chazova¹

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

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

Abstract

Aim. To assess frequency and severity of sleep breathing disorders in patients with uncontrolled hypertension among patients referred to a sleep laboratory.

Materials and methods. 113 patients aged 18-80 years with arterial hypertension (AH) were included. All patients underwent sleep cardiorespiratory monitoring, general clinical and laboratory diagnostics. Uncontrolled hypertension was defined as systolic blood pressure (BP) >140 mm Hg, or diastolic BP >90 mm Hg. in case of permanent antihypertensive therapy (AHT) taking.

Results. Among all patients with uncontrolled hypertension (Group 1; n=42, 37,2%), 95,2% had obstructive sleep apnea syndrome (OSA). Compared with the controlled hypertension group (Group 2), AHI and ODI were higher in Group 1 (AHI 28,0 events/hour [14,8; 51,8] vs. 17,5 events/hour [8,7; 39,0], p=0,03; ODI 25,3 events/hour [14,4; 50,6] versus 17,1 events/hour [8,5; 37,0], p=0,04). In addition, these parameters turned out to be markers of uncontrolled hypertension (AHI >19,9 events/hour, AUC=0,62, p=0,03; OR 3,23, 95% CI 1,7-6,1, p=0,00; ODI >19,5 events/hour, AUC=0,62, p=0,03; OR 3,07, 95% CI 1,7-5,7, p=0,01). The level of systolic BP >146 mm Hg. turned out to be a marker of the moderate or severe OSA (AUC=0,66, p=0,00; OR 4,45, 95% CI 1,811,2, p=0,00).

Conclusion. High incidence of moderate or severe OSA in patients with uncontrolled hypertension emphasizes the importance of sleep breathing disorders examining in these patients. Timely diagnostics and treatment of OSA probably will allow to provide better BP levels control and thus will lead to reducing of cardiovascular risk.

Key words. Obstructive sleep apnea, uncontrolled arterial hypertension.

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

Founding source. The authors declare that there is no sponsorship for the study.

Conflict of interests. Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" and the author of the article Alexandr Yu. Litvin is a member of the editorial board of the Journal of Systemic Hypertension, but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

For citation: Oksana O. Mikhailova, Evgeniya M. Elfimova, Narine T. Khachatryan, Aleksei V. Ershov, Alexandr Yu. Litvin, Irina E. Chazova. Obstructive sleep apnea syndrome in the continuum of uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):47-54 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-47-54>

Information about authors:

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

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

Narine T. Khachatryan, Cand. Of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, 8 (495) 414-53-08, ORCID: 0000-0002-0945-9665

Aleksei V. Ershov, postgraduate student of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0009-0003-2781-1196

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

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

Введение

Неконтролируемая артериальная гипертония (АГ) является давно известной, серьезной и до сих пор нерешенной проблемой – как в развитых, так и в развивающихся странах [1, 2, 3, 4]. В настоящее время, несмотря на наличие и продолжающееся улучшение возможностей диагностики и лечения АГ, процент контроля артериального давления (АД) неадекватен даже среди тех, у кого АГ диагностирована и кто принимает антигипертензивную терапию (АГТ) [5, 6]. Во всем мире около одного миллиарда человек живут с неконтролируемой АГ [7], что существенно повышает вероятность возникновения ассоциированных клинических состояний и сердечно-сосудистой смертности [8, 9, 10, 11].

В последние годы был выделен ряд общих факторов, способствующих неконтролируемому течению АГ. К таковым относят: низкую приверженность к лечению, несоблюдение диетических рекомендаций (диета DASH), высокое потребление соли, употребление алкоголя, курение, отсутствие физической активности и избыточный вес/ожирение [12, 13]. Другие факторы, такие как пол, возраст, продолжительность заболевания и сопутствующие заболевания, также связаны с неконтролируемой АГ [14].

Отдельного внимания заслуживает синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который является одним из предрасполагающих факторов развития гипертонии [15], в том числе – неконтролируемого течения. Распространенность СОАС у пациентов с АГ составляет 30-80%, а по данным ряда исследований может достигать 64-83% у пациентов с резистентной АГ [16, 17, 18, 19, 20] и 100% у пациентов с рефрактерной гипертонией [21, 22, 23]. Помимо этого, лечение СОАС с помощью постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях (от англ. Positive Airway Pressure (РАР), ПАП-терапия) может способствовать снижению уровня АД у пациентов с неконтролируемой АГ [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Данная взаимосвязь объясняется рядом патогенетических механизмов [30]. Отрицательное внутригрудное давление и повторяющаяся интермиттирующая гипоксия во время сна вызывают активацию почечных, надпочечниковых и периферических хеморецепторов. Это приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы (СНС) и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Данные процессы в совокупности с развивающейся эндотелиальной дисфункцией на фоне гипоксемии и воспаления [31, 32, 33, 34, 35, 36] приводят к прогрессирующему возрастанию общего периферического сосудистого сопротивления [37, 38]. В 1988 г. [39] в одном из исследований было проведено прямое измерение мышечной симпатической активности у пациентов с СОАС. Результаты показали возрастание тонуса СНС во время эпизодов апноэ. Кроме того, было выявлено, что повышенная симпатическая активность сохраняется и при пробуждении [40]. Другими словами, эффекты активации СНС ночью сохраняются даже после прекращения эпизодов апноэ/гипопноэ и гипоксии, что является фоновым состоянием для поддержания повышенного АД в дневное время.

Цель нашего исследования – изучить частоту и степень тяжести нарушений дыхания во время сна у больных с неконтролируемой АГ среди пациентов, направленных на диагностику в лабораторию сна.

Материалы и методы

В исследование было включено 113 пациентов 18-80-ти лет с АГ, направленных кардиологом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» на диагностику в лабораторию сна по различным показаниям. Все участники на момент включения в исследование принимали ранее назначенную АГТ, а характер течения АГ не имел принципиального значения.

Критериями исключения стали: наличие показаний для дообследования или диагностированная вторичная форма АГ (за исключением СОАС), использование ПАП-аппарата, наличие диагностированного сахарного диабета 2 типа или прием ранее рекомендованных сахароснижающих препаратов, беременность, отсутствие подписанного информированного согласия.

В ходе наблюдения каждому пациенту проведена объективная и лабораторно-инструментальная диагностика в следующем объеме: опрос, физикальное обследование, биохимический анализ крови на липидный профиль и уровень глюкозы, оценка клинического АД посредством трехкратного офисного измерения аускультативным методом, ночное кардиореспираторное мониторирование (прибор КТ-07-3/12Р – «ИНКАРТ», Россия). На основании данных последнего исследования определялась степень тяжести СОАС: легкая степень – при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) 5-14 соб./ч, средняя степень – ИАГ 15-29 соб./ч, тяжелая степень – ИАГ 30 соб./ч и более.

Диагноз дислипидемии на основании значения липидных параметров устанавливался в соответствии с критериями, приведенными в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества [41], или при условии длительного продолжающегося приема статинов, назначенных ранее вследствие выявления дислипидемии.

За критерии гипергликемии принято значение уровня глюкозы плазмы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л [42] при условии отсутствия приема сахароснижающих препаратов. При наличии показаний для дообследования на предмет сахарного диабета 2 типа больные исключались из дальнейшего исследования с рекомендацией консультации эндокринологом.

За неконтролируемое течение АГ были приняты все случаи недостижения целевого уровня АД на фоне постоянного приема АГТ, а именно – САД >140 мм рт. ст. или ДАД >90 мм рт. ст. – по данным как минимум двух из трех измерений на приеме у врача в лаборатории сна [42, 43].

Приверженность к терапии оценивалась путем подсчета количества принятых таблеток и числа дней с полным соблюдением назначений (верные дозировка и количество принятых препаратов). Полученные данные использовали для расчета процентного отношения количества дней с правильным приемом препаратов к общему количеству дней наблюдения (2 недели после первичного посещения лаборатории сна).

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 гипотез о различии групп проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При анализе таблиц

сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для всех критериев p -значения приведены с точностью до 2-й значащей цифры после запятой.

С целью выявления показателей-маркеров построены ROC-кривые с определением пороговых значений показателей и дальнейшее построение моделей логистической регрессии.

Результаты

В анализ было включено 113 пациентов. Средний возраст участников – 57 лет [48,0; 66,0], 72,6 % мужчин ($n=82$) и 27,4% женщин ($n=31$). Среди всех пациентов, направленных в лабораторию сна, 37,2% ($n=42$) имели уровень клинического САД >140 мм рт. ст. или ДАД >90 мм рт. ст. на фоне постоянного приема АГТ. По данному критерию выборка больных была разделена на 2 группы: группа 1 с неконтролируемым течением АГ ($n=42$), группа 2 с контролируемой АГ ($n=71$). Стандартизации по группам антигипертензивных препаратов (АГП) и количеству принимаемых таблеток (в т.ч. не относящихся к АГП) на этапе включения не проводилось, в связи с чем данные показатели были оценены на этапе статистической обработки данных. Выявлено, что пациентам с неконтролируемой АГ (группа 1) была подобрана схема лечения из большего числа различных групп АГП, также они имели большее количество ежедневно принимаемых таблеток. В то же время, по уровню приверженности группы не различались (табл. 1).

По группам АГП были выявлены следующие различия. Пациенты с неконтролируемым течением АГ чаще принимали такие препараты, как: антагонисты кальция, диуретики (петлевые, тиазидные и тиазидоподобные); имели тенденцию к более частому приему спиронолактона, а также препарата центрального действия (моксонидин) (табл. 2).

Факторы сердечно-сосудистого риска

Группы значимо не различались ($p > 0,05$) по гендерному признаку (29 мужчин против 53 мужчин для групп 1 и 2 соответственно), возрасту (56,0 [48,0; 65,0] лет против 59,0 [48,0; 67,0] лет соответственно), степеням АГ (для 3-й степени АГ – 50,0% против 31,0% соответственно). Не выявлено статистически значимых различий и по таким характеристикам, как: индекс массы тела (34,0 [29,7; 39,7] кг/м² против 33,6 [30,0; 37,2] кг/м² соответственно), наличие дислипидемии (87,1% против 77,9% соотв.) и гипергликемии натощак (21,4% против 18,3% соотв.). Процентное соотношение пациентов с нормальной массой тела также оказалось сопоставимым (0% против 5,6% соотв.).

Нарушения дыхания во время сна

При сравнении процентного отношения наличия СОАС разных степеней тяжести группы не различались (95,2% против 90,1% соотв., $p=0,48$).

Однако в группе 1 отмечены более высокие показатели нарушений дыхания во время сна, такие как индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекс десатурации (ИД) (ИАГ 28,0 соб./ч [14,8; 51,8] против 17,5 соб./ч [8,7; 39,0], $p=0,034$; ИД 25,3 соб./ч [14,4; 50,6] против 17,1 соб./ч [8,5; 37,0], $p=0,041$). Последнее свидетельствует о преобладании средней и тяжелой степени СОАС в группе с неконтролируемым течением АГ.

В то же время, уровень дневной сонливости по шкале Эпфорта (7,0 баллов [5,0; 11,0] против 6,5 баллов [5,0; 11,0] соотв.) и минимальная сатурация во время сна (78,6% [70,0; 84,0] против 81,0% [68,0; 85,9] соотв.) значимо не различались между группами ($p > 0,05$).

По различающимся параметрам были построены ROC-кривые и модели логистических регрессий.

ИАГ $>19,9$ соб./ч оказался маркером наличия неконтролируемой АГ (AUC=0,62, $p=0,026$; ОШ 3,23, 95% ДИ 1,7-6,1, $p=0,004$) (рис. 1)

Таблица 1. Уровень клинического АД и характер терапии

Table 1. Level of clinical blood pressure and nature of therapy

	группа 1 (n=42)	группа 2 (n=71)	p
САД, мм рт. ст.	154,5 [150,0; 160,0]	130,0 [120,0; 140,0]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	100,0 [90,0; 100,0]	80,0 [75,0; 80,0]	<0,001
Количество АГП, n	3,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,005
Количество таблеток, n	4,5 [3,0; 6,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,04
Приверженность, %	94,0 [91,0; 99,0]	93,0 [89,0; 98,0]	0,38

Таблица 2. Группы антигипертензивных препаратов

Table 2. Groups of antihypertensive drugs

	группа 1 (n=42)	группа 2 (n=71)	p
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, %	42,9	47,9	0,69
Антагонисты рецепторов ангиотензина-II, %	50,0	43,7	0,56
β -адреноблокаторы, %	57,1	50,7	0,56
Антагонисты кальция, %	52,4	28,2	0,015
Диуретики, %	50,0	26,8	0,015
Спиронолактон, %	19,0	5,6	0,05
Центрального действия, %	14,3	4,2	0,07

Аналогичные результаты получены и в отношении ИД: ИД >19,5 соб./ч также оказался маркером АГ с недостижимыми целевыми цифрами АД (AUC=0,62, p=0,033; ОШ 3,07, 95% ДИ 1,7-5,7, p=0,006) (рис. 2).

В свою очередь, уровень САД >146 мм рт. ст. на фоне приема АГТ оказался маркером наличия СОАС средней или тяжелой степени (ИАГ>19,9 соб./ч) (AUC=0,66, p=0,001; ОШ 4,45, 95% ДИ 1,8-11,2, p=0,001) (рис. 3). Уровень ДАД не имел прогностического значения.

Обсуждение

По данным крупнейшего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [44], в России принимают АГП не более 60,9% пациентов с диагностированной АГ, из них доля эффективного контроля АД составляет не более 53,5%. Иными словами – в общей популяции страны доля контроля АГ среди пациентов с установленным диагнозом не превышает 33%.

По результатам нашей работы было выявлено, что среди всех пациентов с АГ, обратившихся в лабораторию сна, только 37,2% имели уровень АД, превышающий целевые значения. Такой высокий процент достижения целевых цифр АД в нашей работе очевидно связан с посещением врача-кардиолога непосредственно перед исследованием в лаборатории сна и включением в наблюдение. Таким образом, полученный процент неконтролируемой АГ в исследованной выборке репрезентативен только для пациентов, находящихся в настоящее время под наблюдением врачей и в связи с этим имеющих высокую приверженность к лечению. Тем не менее, представленная выборка больных тем лучше позволяет оценить роль именно СОАС, а не приверженности к терапии – в континууме неконтролируемой АГ.

Известно, что повышенный уровень АД является одним из основных факторов сердечно-сосудистой смертности во всем мире [45,46]. В связи с этим, одной из глобальных целей по борьбе с неинфекционными заболеваниями, принятых Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2013 году, было снижение распространенности повышенного артериального давления на 25% к 2025 году – по сравнению

с уровнем 2010 года [47]. В свою очередь, улучшение лечения и контроля гипертонии требует понимания причин, способствующих плохому контролю артериального давления. Как было описано выше, в последние годы выделен ряд факторов, предрасполагающих к неконтролируемому течению АГ. И если классические модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, как и приверженность к лечению, чаще всего находятся под пристальным вниманием врачей-кардиологов, проблеме нарушений дыхания во время сна в рутинной клинической практике уделяется мало внимания: более чем в 80% случаев СОАС остается недиагностированным [48].

Согласно результатам нашей работы, из всех больных с неконтролируемой АГ, включенных в исследование, 95,2% имели СОАС средней или тяжелой степени. В то время как в группе сравнения выборка представлена пациентами с контролируемой АГ и СОАС преимущественно легкой или средней степени тяжести. При проведении однофакторных логистических регрессионных анализов выявлено, что ИАГ >19,9соб./ч и ИД >19,5 соб./ч являются маркерами наличия неконтролируемой АГ, а САД >146 мм рт. ст. на фоне приема АГТ является маркером наличия СОАС средней или тяжелой степени.

В настоящее время много других работ также свидетельствуют о негативном влиянии СОАС на течение АГ. Так, в одном из рандомизированных клинических исследований было показано, что нелеченый СОАС тяжелой степени связан с более высокой распространенностью трудно контролируемой АГ в сравнении с пациентами со средней степенью тяжести СОАС [49]. В ряде других исследований также получены результаты о том, что СОАС является одной из самых частых причин рефрактерной АГ [16, 17]. В недавно опубликованном мета-анализе (n=2541) после поправки на связанные отягощающие факторы было также выявлено, что пациенты с СОАС имеют более высокий риск развития неконтролируемой АГ в сравнении с пациентами без СОАС (ОШ 3,34 [2,44; 4,58]; I2:0%) [50].

Кроме того, в Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению вторичных форм АГ подробно описана роль СОАС как возможного фактора вторичной АГ, трудно поддающейся медикаментозному лечению

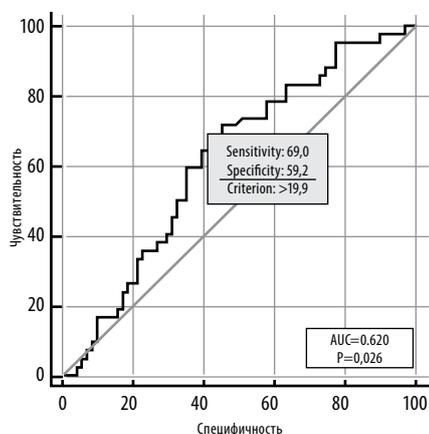


Рисунок 1. ROC-кривая по показателю ИАГ у пациентов с АГ
Figure 1. ROC curve for AHI in patients with hypertension

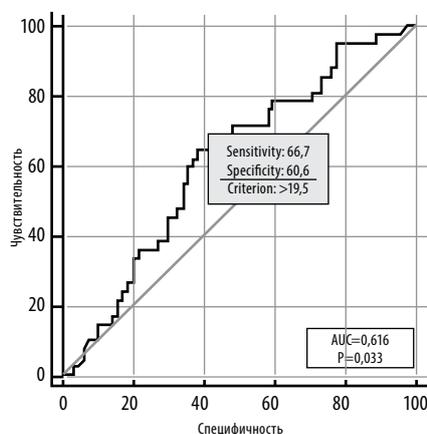


Рисунок 2. ROC-кривая по показателю индекса десатурации у пациентов с АГ
Figure 2. ROC curve for the desaturation index in patients with hypertension

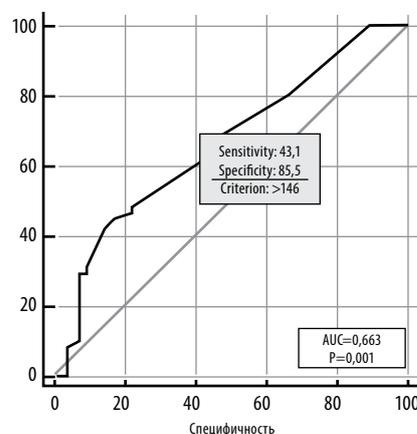


Рисунок 3. ROC-кривая по показателю САД у пациентов с АГ
Figure 3. ROC curve for SBP in patients with hypertension

без ПАП-терапии [51]. Стоит отметить, что у пациентов с нормальным АД или АГ 1-2 степени лечение СОАС с помощью ПАП-терапии дает очень умеренный, но клинически значимый эффект. Так, по результатам одного мета-анализа (n=794) было обнаружено снижение как САД, так и ДАД на 2-3 мм рт. ст. после назначения ПАП-терапии пациентам с АГ 1-2 степени [52]. Данные суточного мониторирования АД в других исследованиях продемонстрировали аналогичное умеренное снижение средних значений САД, ДАД и вариабельности АД при инициации ПАП-терапии [28, 53, 54, 55]. В то же время, такое небольшое снижение АД у пациентов с АГ 1-2 степени привлекло внимание к потенциальным преимуществам ПАП-терапии для пациентов с СОАС и АГ более тяжелого течения [56]. Антигипертензивный эффект ПАП-терапии у пациентов с 3 степенью АГ действительно выражен немного выше, при этом САД и ДАД по данным разных исследований снижаются примерно на 6-7 мм рт. ст. и 4-5 мм рт. ст. соответственно [28, 57]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что специфическое лечение СОАС у пациентов с неконтролируемой АГ может способствовать лучшему снижению АД на фоне приема стандартной АГТ [58].

По результатам нашего исследования, в группе неконтролируемого течения АГ пациенты имели СОАС преимущественно средней и тяжелой степени, а терапия зачастую соответствовала лечению резистентной гипертонии: больные группы 1 принимали в среднем три АГП (3,0 [1,0; 4,0] против 2,0 [1,0; 3,0], $p=0,00$), включая более частое назначение диуретика – по сравнению с группой 2 (50,0% против 26,8%, $p=0,01$). Таким образом, несмотря на более интенсивный характер терапии в группе 1, пациенты не достигли целевых цифр АД, что, учитывая результаты ROC-анализов, может быть объяснено наличием СОАС средней или тяжелой степени и отсутствием его лечения.

Нельзя не сказать про роль избыточной массы тела и ожирения в контексте взаимосвязи СОАС и неконтролируемой АГ. Известно что ИМТ >25 кг/м² повышает вероятность развития АГ [59], а ИМТ >30 кг/м² является фактором сердечно-сосудистого риска, повышающим риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе за счет более тяжелого течения АГ [60, 61]. В свою очередь, с увеличением ИМТ прогрессивно возрастает и тяжесть СОАС [62, 63, 64, 65]. На основании этих данных логично предположить, что у больных с неконтролируемой АГ наиболее важной проблемой является избыточная масса тела или ожирение, а не СОАС. И тем не менее, рассуждать о том, что влияет на уровень АД в большей степени – повышенный ИМТ или нарушения дыхания во время сна – неравномерно, поскольку эти два фактора связаны патофизиологическими процессами по типу «порочного круга» [30, 56, 66]. Так, в продольном исследовании пациентов с

нормальной массой тела увеличение веса на 10% было связано с шестикратным возрастанием риска развития СОАС, а потеря веса на 10% приводила к снижению ИАГ на 26%. [64]. Другими словами, ожирение является не только сердечно-сосудистым фактором риска, но и предрасполагает к развитию СОАС вследствие сужения просвета верхних дыхательных путей за счет жировой клетчатки [67]. В то же время, существует и обратная взаимосвязь – апноэ во сне может предрасполагать к увеличению веса и ожирению. Действительно, по данным ряда исследований, пациенты с впервые диагностированным СОАС имели в анамнезе недавнее увеличение веса в период, предшествующий диагнозу [68, 69]. Кроме того, было показано, что постоянная ПАП-терапия уменьшает накопление подкожного и висцерального жира у пациентов с СОАС [70], что еще больше усиливает доказательства этиологической связи между СОАС и массой тела. Механизмы этой взаимосвязи вероятно, многофакторны. Во-первых, вследствие избыточной дневной сонливости снижается физическая активность. Во-вторых, увеличение веса при СОАС связано с эндокринной дисрегуляцией. Так, в одном из исследований было показано, что у пациентов мужского пола с СОАС уровень лептина приблизительно на 50% выше по сравнению с контрольной группой с сопоставимым ИМТ, но без нарушений дыхания во сне [69]. Таким образом, СОАС сопровождается повышенной резистентностью к лептину (которая и так наблюдается при ожирении), вследствие чего влияние лептина на снижение веса еще менее выражено при СОАС. Последнее предрасполагает к увеличению веса и увеличению степени тяжести СОАС, формируя «порочный круг» патогенетической взаимосвязи. Тем не менее, в нашей работе ИМТ оказался сопоставим у обеих групп, что в данном исследовании отодвигает избыточную массу тела и ожирение, как предиктор неконтролируемого течения АГ, на второй план.

В настоящее время появляется все больше методов диагностики и лечения АГ, накапливаются знания и клинический опыт ведения пациентов с трудно контролируемой формой течения данного заболевания. И тем не менее, проблема неэффективного лечения остается актуальной во всем мире. В описанном нами исследовании фокус внимания направлен в сторону поиска еще одной причины неконтролируемого течения АГ, а именно – диагностики нарушений дыхания во время сна. Высокая частота СОАС средней и тяжелой степени у пациентов с неконтролируемой АГ еще раз подчеркивает важность обследования данной группы больных в лаборатории сна. Вероятно, своевременное выявление и лечение СОАС позволит лучше контролировать уровень АД и таким образом, снизит общий сердечно-сосудистый риск.

Список литературы:

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018;12(8):579.e571-579.e573.
- Kingue S, Ngoc CN, Menanga AP, Jingsi AM, Noubiap JN, Fesuh B, et al. Prevalence and risk factors of hypertension in urban areas of Cameroon: a nationwide population-based cross-sectional study. *J Clin Hypertens*. 2015;17(10):819–24. <https://doi.org/10.1111/jch.12604>
- Dzudie A, Kengne AP, Muna WF, Ba H, Menanga A, Kouam CK, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a self-selected sub-Saharan African urban population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001217. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001217>
- Iloh GU, Ofoedu JN, Njoku PU, Amadi AN, Godswill-Uko EU. Medication adherence and blood pressure control amongst adults with primary hypertension attending a tertiary hospital primary care clinic in eastern Nigeria. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2013;5(1):446. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01741-5>
- Elder K, Ramamonjarivelo Z, Wiltshire J, Piper C, Horn WS, Gilbert KL, et al. Trust, medication adherence, and hypertension control in southern African American men. *Am J Public Health*. 2012;102(12):2242–5. <https://doi.org/10.2105/ajph.2012.300777>
- Hill MN, Miller NH, DeGeest S, Group ASoHW. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(1):56–63. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.01.001>
- Mendis S, Puska P, Norrving B. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease

- prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
8. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, et al. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *J Psychosom Res.* 2000;48(6):593–601. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00142-2)
 9. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000132>
 10. Floras JS. Hypertension and sleep apnea. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):889–897. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.003>
 11. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015;29(12):705–712. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.15>
 12. Tesfaye B, Haile D, Lake B, Belachew T, Tesfaye T, Abera H. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients on follow-up at Jimma University teaching and specialized hospital: cross-sectional study. *Research Reports in Clinical Cardiology.* 2017;8:21–9. <http://dx.doi.org/10.2147/RRCC.S132126>
 13. Bowman T, Gaziano J, Buring J, Sesso H. A Prospective Study of Cigarette Smoking and Risk of Incident Hypertension in Women. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(21):2085–2092. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.017>
 14. Olomu AB, Gourinien V, Huang JL, Pandya N, Efevbokhan N, Samaraweera J, et al. Rate and predictors of blood pressure control in a federal qualified health center in Michigan: a huge concern? *J Clin Hypertens.* 2013;15(4):254–63. <https://doi.org/10.1111/jch.12067>
 15. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Int Med* 1997; 157:1746–1752. PMID: 9250236
 16. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):811–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.179788>
 17. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–2277. <https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00022>
 18. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra J, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858–1862. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1170>
 19. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:1069–1078. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu023>
 20. Florczak E, Prejbisz A, Szwencz-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieliński P, Klisiewicz A, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013;27:678–685. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.32>
 21. Martínez-García MA, Navarro-Soriano C, Torres G, Barbé F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, et al.; on behalf of the Spanish Sleep Network. Beyond resistant hypertension. *Hypertension* 2018;72:618–624. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11170>
 22. Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 2017;3:e430. PMID: 29034321, PMCID: PMC5640321
 23. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2016;67:1085–1092. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.06587>
 24. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al.; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2407–2415. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
 25. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, Guimarães G, Cavalante AH, Azevedo JCM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015;65:736–742. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.04852>
 26. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010;28:2161–2168.
 27. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:153–158. <https://doi.org/10.1111/jch.12639>
 28. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt CRA, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32:2341–2350. (Discussion, p. 2350. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000372>
 29. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012;8:587–596. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2170>
 30. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М. и др. Синдром obstructive sleep apnea и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. *Consilium Medicum.* 2015;17(10):34–39. (Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elfimova E.M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum.* 2015;17(10):34–39. (in Russ.)) https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.34-39
 31. Khalyfa A, Zhang C, Khalyfa AA, Foster GE, Beaudin AE, Andrade J, et al. Effect on intermittent hypoxia on plasma exosomal micro RNA signature and endothelial function in healthy adults. *Sleep.* 2016;39(12):2077–90. <https://doi.org/10.5665/sleep.6302>
 32. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial dysfunction in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):354–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.200306-756oc>
 33. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2166–71. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2002126>
 34. Munoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122091>
 35. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J.* 2005;69(2):221–6. <https://doi.org/10.1253/circj.69.221>
 36. Kheirandish-Gozal I, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 22;20(3):459. <https://doi.org/10.3390/ijms20030459>
 37. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2003;26(1):15–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.1.15>
 38. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(4):333–43. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020>
 39. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl.* 1988;6(4):S529–S531. <https://doi.org/10.1097/00004872-198812040-00166>
 40. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897–904. <https://doi.org/10.1172/jci118235>
 41. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Алиева А. С., Анциферов М. Б. и соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.)) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
 42. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31.]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
 43. Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Клинико-диагностические особенности неконтролируемой артериальной гипертензии, в том числе кризового течения. Системные гипертензии. 2023;20(1):21–28. [Solntseva T.D., Sivakova O.A., Chazova I.E. Clinical and diagnostic features of uncontrolled hypertension and including hypertensive crisis. Systemic Hypertension. 2023;20(1):21–28. (In Russ.)) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-21-28>
 44. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14. (In Russ.)) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
 45. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 634–647 (2014). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70102-0)
 46. Kontis V, et al. Regional contributions of six preventable risk factors to achieving the 25 × 25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet Glob. Health* 3, e746–e757 (2015). [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00179-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00179-5)
 47. World Health Organization. NCD global monitoring framework (WHO, 2013).
 48. Pang KP, Terris DJ. Screening for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(2):112–118. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.09.002>
 49. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med.* (2014) 10:835–843. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3946>
 50. Ahmed AM, Nur SM, Xiaochen Y. Association between obstructive sleep apnea and resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun 2;10:1200952. PMID: 37332747; PMCID: PMC10272746. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1200952>
 51. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Рожинская Л.Я., Свириденко Н.Ю., Швецов В.А., Азизов В.А., Григоренко Е.А., Митковская Н.П., Мустафаев И.И., Полупанов А.Г., Сарыбаев А.Ш., Хамидуллаева Г.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;(1):6–65. [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Z.E., Danilov N.M., Elfimova E.M., Litvin A.Yu., Rozhinskaya L.Y., Sviridenko N.Yu., Shvetsov M.Yu., Azizov V.A., Grigorenko E.A., Mit'kovskaja N.P., Mustafaev I.I., Polupanov A.G., Sarybaev A.S., Hamidullaeva G.A. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian heart journal.* 2023;(1):6–65. (In Russ.)) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65>
 52. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(3):215–222. <https://doi.org/10.1111/jch.12472>
 53. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000a;342(19):1378–84. <https://doi.org/10.1056/nejm200005113421901>
 54. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007;50(2):417–23. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.106.085175>
 55. Pengo MF, Ratneswaran C, Berry M, Kent BD, Kohler M, Rossi GP, et al. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(11):1180–4. <https://doi.org/10.1111/jch.12845>
 56. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):281–7. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.47>
 57. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest.* 2013;144(5):1487–94. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0085>
 58. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):906–12. <https://doi.org/10.1183/09031936.00011311>
 59. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279–90. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200303>
 60. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309:71–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>
 61. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211–9. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1000367>
 62. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive

- sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010 Mar;137(3):711-9. PMID: 20202954; PMCID: PMC3021364. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0360>
63. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4):00019. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29517065; PMCID: PMC5836788.
 64. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000b; 284: 3015–3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
 65. Fattal D, Hester S, Wendt L. Body weight and obstructive sleep apnea: a mathematical relationship between body mass index and apnea-hypopnea index in veterans. *J Clin Sleep Med*. 2022 Dec 1;18(12):2723-2729. PMID: 35929587; PMCID: PMC9713905. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10190>
 66. Loube DI, Loube AA, Erman MK. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *JAmDiet Assoc*. 1997;97(8):896–7. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(97\)00220-4](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(97)00220-4)
 67. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):249–54. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.246>
 68. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, Somers VK. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 1999; 17: 1297–1300. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917090-00009>
 69. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol*. 2000; 279:H234–H237. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.1.h234>
 70. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakao K, Ohi M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999; 100: 706–712. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.7.706>



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-55-63>
УДК 616.13.002 + 616.12-008.331.1

Характеристика пациентов с неспецифическим аортоартериитом и артериальной гипертонией по данным ретроспективного анализа

*Шамшилина В.А., Блинова Н.В., Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Чазова И.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования изучить анамнестические, лабораторные и инструментальные данные, характер течения АГ, факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, поражение органов мишеней (ПОМ) и развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАА.

Материал и методы. В исследование включено 33 женщины с подтвержденным НАА, проходившие лечение в 5 кардиологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России с 2005 года. Всем больным были выполнены общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также следующие инструментальные исследования: ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗДС БЦА, бедренных артерий, аорты и почечных артерий, МСК- или МР-ангиография с контрастированием, измерение АД на руках и ногах. Для оценки состояния пациентов в динамике в части случаев проведено телефонное анкетирование.

Результаты. Самым распространенным симптомом (84% пациентов) была АГ, средний возраст ее начала составил 30 [19; 40] лет, ее длительность в среднем 7,5 [2;13] лет. Почти у половины пациентов (45%) это был ведущий симптом, заставивший обратиться к врачу и в результате верифицировать НАА. Средние значения цифр АД на верхних и нижних конечностях для САД и ДАД 123 ± 35 мм рт. ст., 66 ± 17 мм рт. ст. и 166 ± 31 мм рт. ст., 78 ± 18 мм рт. ст. соответственно. У 51% больных выявлена АГ 3 степени, из них почти у всех был 3 тип поражения по E. Luri-Herrera. Самыми распространенными факторами риска ССО были дислипидемия (82%), отягощенный семейный анамнез ранних ССЗ (51%), средняя ЧСС более 80 уд./мин (25%) и нарушения углеводного обмена (21%). При стратификации сердечно-сосудистого риска умеренный риск развития ССЗ был у 3 больных (10,7%), высокий у 16 (57,1%) и очень высокий у 9 (32,1%). Самыми частыми ПОМ были поражение нервной системы (53%), в том числе преходящие нарушения мозгового кровообращения и ОНМК (14%) и ГЛЖ (42%). В данной когорте пациентов характерным было резистентное течение АГ, что в совокупности с другими факторами риска ССО приводило к тяжелому поражению органов-мишеней, оказывало влияние на выживаемость. При анализе гипотензивной терапии 61% пациентов принимали комбинированную терапию, а самыми назначаемыми группами препаратов были БКК, ББ и препараты центрального действия. В отдаленном периоде выявлено 2 летальных случая, а в структуре осложнений встречались в основном ССЗ, чаще всего ОНМК. Характерным также было не только прогрессирование степени АГ, но и ее неконтролируемое течение на фоне многокомпонентной терапии.

Заключение. АГ при НАА зачастую является труднодиагностируемой для клиницистов и в совокупности с другими факторами риска ССО вносит значительный вклад в структуру осложнений и смертности в данной когорте пациентов, неуклонно прогрессируя со временем. Важно проводить измерение АД на верхних и нижних конечностях для своевременного выявления повышенных значений. Основной целью лечения является не только достижение ремиссии НАА, но и контроль уровня АД и профилактика ССЗ.

Ключевые слова: артериит Такаясу, неспецифический аортоартериит, артериальная гипертония, резистентная гипертония.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Чихладзе Н.М. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Шамшилина В.А., Блинова Н.В., Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с неспецифическим аортоартериитом и артериальной гипертонией по данным ретроспективного анализа. Системные гипертензии. 2023;20(3):55-63.
<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-55-63>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 08.10.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 18.10.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 18.10.2023

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Шамшилина Вера Александровна, врач-кардиолог отделения организации контроля качества оказания медицинской помощи и экспертизы временной нетрудоспособности, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: v.sham@list.ru, ORCID: 0009-0008-2978-0051

Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Чихладзе Новелла Михайловна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-8826-9690

Сивакова Ольга Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением артериальной гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0060-095X

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Characteristics of patients with non-specific aortoarteritis and arterial hypertension based on retrospective analysis

*Vera A. Shamshilina, Natalia V. Blinova, Novella M. Chikhladze, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, st. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

The aim was to study the medical history, laboratory and instrumental data, the trends of arterial hypertension (AH), risk factors for cardiovascular events, target organ damage (TOD), and the development of cardiovascular complications in patients with NSAA (Non-Specific Aortoarteritis).

Materials and Methods. The study included 33 women with confirmed NSAA who had been treated at the 5th Cardiology Department of the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology since 2005. Complete blood count, biochemical blood analysis, urine analysis, the following instrumental examinations, such as, ECG, echocardiography, ultrasound of the brachial, femoral, aortic, and renal arteries, MRA or CT angiography with contrast, blood pressure measurement in the arms and legs were performed for all patients. Telephone interviews were conducted to assess some patient's condition over time.

Results. The most common symptom (84% of patients) was AH, the average age of AH onset was 30 [19; 40] years and the AH average duration is 7,5 [2; 13] years. Nearly half of the patients (45%) had AH as the leading symptom that led them to perform the examination that helped to the diagnosis of NSAA. The average systolic and diastolic blood pressure values were 123 ± 35 mmHg and 66 ± 17 mmHg in the upper extremities, and 166 ± 31 mmHg and 78 ± 18 mmHg in the lower extremities, respectively. About half of patients (51%) had stage 3 AH, and almost all of them had type 3 according to E. Lupi-Herrera classification. The most common risk factors for cardiovascular events were dyslipidemia (82%), a family history of early cardiovascular events (51%), resting heart rate above 80 bpm (25%), and carbohydrate metabolism disorders (21%). When assessing cardiovascular risk, moderate risk of developing cardiovascular events was observed in 3 patients (10,7%), high risk in 16 patients (57,1%), and very high risk in 9 patients (32,1%). The most common TODs were nervous system damage (53%), including cerebrovascular ischemic events (14%) and left ventricular hypertrophy (42%). This group of patients was characterized by resistant hypertension, and combination with other risk factors for cardiovascular events, it leads to severe TOD and influenced survival rate. In terms of antihypertensive therapy, 61% of patients received combination therapy, with CCB, beta-blockers, and imidazoline receptor agonist being the most prescribed. Two fatal cases were identified in the long-term follow-up, and cardiovascular events, most frequently stroke, were the main complications observed. Additionally, AH progression and its uncontrolled course despite going through multiple drug therapy were characteristic.

Conclusion: AH is often difficult to diagnostic in patients with NSAA, and it significantly contributes to the structure of complications and mortality in this patient cohort, progressively worsening over time. It is important to measure blood pressure in both arms and legs to detect elevated values early. The main goals of treatment are achieving NSAA remission and blood pressure control and preventing cardiovascular events.

Keywords: Takayasu's arteritis, non-specific aortoarteritis, arterial hypertension, resistant hypertension

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

Funding source. The authors declare that there is no sponsorship for the study.

Conflict of interests. Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" and the author of the article Novella M. Chikhladze is a member of the editorial board of the Journal of Systemic Hypertension, but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

For citation: Vera A. Shamshilina, Natalia V. Blinova, Novella M. Chikhladze, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova. Characteristics of patients with non-specific aortoarteritis and arterial hypertension based on retrospective analysis. Systemic Hypertension. 2023;20(3):55-63 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-55-63>

Information about authors:

***Corresponding author: Vera A. Shamshilina**, cardiologist of the Department of the organization of quality control of medical care and examination of temporary disability, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: v.sham@list.ru, ORCID: 0009-0008-2978-0051

Natalia V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Novella M. Chikhladze, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-8826-9690

Olga A. Sivakova, Cand. of Sci. (Med.), Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0060-095X

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание и одна из самых распространенных патологий у взрослых во всем мире [1]. Синдром АГ чаще всего является клиническим проявлением гипертонической болезни, диагноз которой основан на исключении явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ. Среди причин вторичных АГ на долю НАА приходится столь малый процент случаев, что он зачастую уходит из-под контроля врачей. Существенные трудности представляет диагностика НАА в связи с отсутствием конкретных маркеров заболевания и преобладанием в начальной стадии неспецифических общевоспалительных симптомов. В последующем клинические проявления НАА зависят от преимущественного поражения того или иного сосудистого бассейна и могут проявляться ишемией головного мозга, перемежающейся хромотой, коронарной недостаточностью, абдоминальной ишемией. Такая манифестация наблюдается на более поздних стадиях заболевания, когда компенсаторные возможности коллатерального кровообращения уже истощились, что ведет к риску развития тяжелых осложнений.

Среди симптомов НАА особое значение имеет АГ [2,3]. Некоторые авторы связывают ее наличие с поражением определенных артериальных бассейнов. Так, Y. Qi указывал, что АГ при НАА ассоциирована со стенозом почечных артерий в 69,3%, сужением аорты в 46,2% или тяжелой аортальной регургитацией в 11,8% случаев [4]. По данным других авторов в возникновении АГ при НАА имеет значение не только вазоренальный и коарктационный генез, а также цереброишемический и смешанный [5]. При НАА преимущественно поражается устье и I сегмент почечных артерий, однако изолированный процесс наблюдается редко, чаще встречается смешанный тип с вовлечением других артериальных бассейнов [5]. Кроме того, в некоторых случаях развитие АГ у пациентов с НАА наблюдалось без значимого поражения того или иного артериального бассейна и, возможно, обусловлено развитием выраженной эндотелиальной дисфункции или аномальной функцией барорецепторов каротидного синуса при НАА [2].

В ряде случаев АГ может являться одним из основных клинических проявлений НАА и в ходе диагностического поиска генеза АГ способствовать верификации основного заболевания. С другой стороны, у части пациентов с НАА при высокой активности процесса и выраженном поражении артериального русла диагностика АГ может быть крайне затруднительна и недооценена клиницистами. Для НАА характерно поражение медиа и адвентиции артериальной стенки с образованием участков фиброза и разрушением эластической мембраны, что в итоге приводит к аневризматическому расширению, стенозированию и окклюзии просвета артерии [6]. Характерная особенность заболевания – преимущественное поражение проксимальных сегментов отходящих от аорты ветвей [7]. Частое поражение проксимальных участков ветвей дуги аорты при НАА приводит к неадекватной оценке уровня АД при измерении на плечевой артерии, в связи с чем для оценки его истинной величины и верификации диагноза необходимо проводить измерение и на нижних конечностях.

Известно, что АГ является независимым фактором риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), почечной недостаточности, для профилактики которых требуется контроль уровня АД и коррекция факторов риска, таких как дислипидемия, сахарный диабет, курение. В то же время, согласно Ishikawa, АГ является одним из осложнений НАА, ухудшая выживаемость пациентов [8]. Высокое системное давление со временем приводит к развитию сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, инсульту, что является основными причинами неблагоприятного исхода у пациентов с НАА [9]. Это подтверждается и исследованием R. Subramanyam, где среди других факторов тяжелая АГ была предиктором осложнений или смерти у больных НАА [10]. Таким образом, своевременная диагностика АГ и раннее начало ее лечения способно улучшить прогноз и выживаемость пациентов с НАА. Важно всем пациентам с НАА для исключения АГ или верификации ее степени регулярно измерять АД на обеих верхних и нижних конечностях.

Изучению клинических особенностей НАА, характеру течения АГ и проблеме ее своевременной диагностики посвящены исследования отечественных и зарубеж-

ных авторов [4,5,7,11]. Вместе с тем важно отметить, что диагностика клинических проявлений НАА, включая АГ, нередко затруднена, что приводит к диагностическим ошибкам, достигающим 80% случаев [7]. Это связано не столько со сложностью оценки клинической симптоматики, сколько с недостаточной осведомленностью врачами разного профиля в клинических проявлениях НАА, недостаточно полном обследовании этой категории пациентов [7,12]. Представляется важным и актуальным проведение исследований, направленных на изучение характера и особенностей течения НАА, своевременную диагностику АГ, оценку поражения органов-мишеней и ССО у этой категории пациентов.

Целью данного исследования явилось изучение анамнестических и демографических данных, клинических и лабораторно-инструментальных характеристик, а также структуры сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАА и АГ.

Материал и методы

В исследование включено 33 пациента с подтвержденным согласно принятым диагностическими критериями НАА [13], проходившие стационарное лечение в отделе гипертонии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ с 2005 по 2012 год.

В рамках госпитализации всем были выполнены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Для определения характера поражения артерий и состояния органов-мишеней использованы визуализирующие методики: эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, дуплексное сканирование аорты, артерий подвздошно-бедренного сегмента, почечных артерий, МСК- и МР-ангиография. Для оценки состояния пациентов в динамике в части случаев проведено телефонное анкетирование.

Результаты и обсуждение

Все включенные пациенты были женского пола. Согласно данным литературы, распространенность НАА в различных странах варьирует, однако везде среди заболевших преобладают женщины в соотношении от 2,9:1 до 5:1 к мужскому полу [14,15,16]. В России это соотношение варьирует от 2,4:1 до 7,1:1 [7]. Средний возраст обследованных пациентов составил 37 [32;53] лет. Дебют основного заболевания, согласно классификации ВОЗ, у большей части пациентов НАА имел место в молодом возрасте – 30 человек (90%), у 2-х участников – в среднем и у 1 – в пожилом. Следует отметить, что 87% пациентам на момент установления диагноза было менее 40 лет, что являлось одним из критериев диагностики НАА по данным большинства исследователей, включая рекомендации Американской коллегии ревматологов [7,13]. С другой стороны, возраст манифестации заболевания имеет и прогностическое значение. По данным общенационального японского регистра больных с НАА пациенты женского пола с началом заболевания после 40 лет по сравнению с пациентками с манифестацией до 40 лет имели более высокую частоту осложнений, таких как аортальная регургитация, ишемическая болезнь сердца, катаракта, нарушение функции почек, АГ и поражение коронарных артерий [17]. По данным

представленного систематического обзора португальских ученых пациенты с НАА, которые на момент появления симптомов были старше 40 лет, имели тенденцию к более диффузному поражению артериальных бассейнов и более частому развитию осложнений [18].

В анализируемой нами группе продолжительность заболевания в среднем была 17 [6;27] лет, а с момента появления первых симптомов до постановки диагноза НАА проходило в среднем 5,3 [0,6;5,36] года. По данным крупных ретроспективных когортных исследований, запаздывание с постановкой диагноза составляло от нескольких месяцев до 4 лет [19]. В некоторых случаях истинный диагноз НАА устанавливается только через 5-8 лет со времени появления первых симптомов заболевания [7]. Это обусловлено сложностью ранней диагностики НАА, особенно у пациентов с интермиттирующими и рецидивирующими клиническими симптомами, а также с недостаточной осведомленностью врачей. Более длительная диагностическая задержка в нашем исследовании связана еще и с социально-экономическими факторами, такими как низкая доступность дорогостоящих методов исследований (КТ- и МРТ-ангиография, ПЭТ-КТ), а также трудности с возможностью консультаций узких специалистов по месту жительства.

Анализ анамнестических данных показал, что ни у кого из родственников 1-й и 2-й степени родства не было случаев васкулита или аутоиммунных болезней. Манифестацию заболевания связывали с беременностью – 11 (33%) женщин, с различными бактериальными инфекциями, среди которых встречались как стрептококковые (тонзиллит, ангина, стрептодермия), так и хламидийные – 12 (36%) человек, с перенесенным ОРВИ – 3 (9%) больных, с перенесенным сильным психоэмоциональным стрессом – 2 (6%) человека. У 3 (9%) пациенток был диагностирован туберкулез, у двоих из них он был выявлен до начала НАА, у одной пациентки – одновременно с НАА. Ряд эпидемиологических и клинических исследований показали более высокую частоту встречаемости туберкулеза у пациентов с аортоартериитом по сравнению с населением в целом [20]. В исследовании Y. Zhang и соавт. из 109 пациентов с НАА и туберкулезом почти у половины больных (48,6%) последний был выявлен до начала проявлений НАА [21]. В работе мексиканских ученых продемонстрировано, что последовательности генов IS6110 и HupB mTB микобактерии туберкулеза часто обнаруживаются в образцах аорты пациентов с аортоартериитом и выдвинута гипотеза, что поражение сосудистой стенки при НАА могут быть клиническим проявлением внелегочной формы туберкулеза [22]. Поэтому все чаще рассматривается возможная причинно-следственная связь между этими двумя заболеваниями, для установления которой необходимы дальнейшие исследования с участием большого количества пациентов. Также в настоящее время нет убедительных доказательств, подтверждающих потенциальную роль любого из обсуждаемых бактериальных или вирусных агентов в развитии артериита Такаясу [23]. Высказывалось мнение о возможном влиянии гормональных нарушений на генез НАА ввиду выраженного преобладания женщин в структуре заболеваемости. Numano et al. в своей работе продемонстрировали высокий уровень экскреции эстрогена с мочой у пациенток с аортоартериитом в сравнении со здоровой контрольной группой [24]. Вероятно, манифестация заболевания на фоне беременности может быть связана с на-

рушением баланса стероидных гормонов. Тем не менее, на данном этапе судить о преобладающей роли одного из потенциальных этиологических факторов не представляется возможным, так как большое значение в развитии НАА может иметь место именно их совокупность на фоне генетической предрасположенности.

Проведенный анализ клинических симптомов выявил большую частоту общевоспалительных проявлений, особенно на ранних стадиях заболевания, а также симптоматики, обусловленной ишемией органов вследствие преимущественного поражения того или иного артериального бассейна (табл. 1). У всех пациентов имели место различные комбинации признаков и симптомов, перечисленных в таблице. Офтальмологических и абдоминальных проявлений в изучаемой

когорте выявлено не было. В нашей работе все включенные пациенты были женщины. В работах европейских коллег сравнительный анализ клинических данных в зависимости от пола показал, что общевоспалительные и сердечно-сосудистые проявления чаще встречались у пациентов женского пола, тогда как офтальмологические нарушения чаще диагностировались у пациентов мужского пола [25].

Самым частым клиническим проявлением НАА в нашем исследовании была АГ, диагностированная на разных этапах течения основного заболевания у 84% пациентов. У 4 пациенток (12,1%) дебют основного заболевания начался с повышения АД, однако причина АГ на тот момент не была выявлена и диагноз НАА верифицирован по прошествии нескольких лет при присоединении других симптомов заболевания. Длительность анамнеза АГ в среднем составила 7,5 [2;13] лет, при этом у большей половины участников (58%) она была до 10 лет, у 21% пациентов – от 10 до 20 лет, и также у 21% пациентов – более 20 лет. У 11 пациентов (45%) АГ была ведущим симптомом и стала основной причиной для обращения к врачу и поиска ее причины, у 3 пациентов (12,5%) АГ выявлена одновременно с диагностированным НАА. У других участников средний промежуток времени между первыми симптомами НАА и появлением повышенных цифр АД составил 6 [1;13] лет. Средний возраст выявления гипертонии составил 30 [19; 40] лет.

В изучаемой группе 1 степень АГ выявлена у 4 участников (12%), 2 степень – у 7 (21%) и 3 степень – у 17 (51%). Таким образом, среди обследованных пациентов с НАА более часто встречалась высокая степень АГ.

Имеются данные, что развитие АГ ассоциировано с конкретным типом поражения артериального русла. Например, в исследовании Zhou J. et al. (2023) выявлено, что при 3 и 4 типе по Numano чаще, чем при других, основным осложнением НАА была гипертония [26]. Это может быть связано с характерным для данных групп пациентов поражением абдоминального отдела аорты и почечных артерий с развитием реноваскулярной АГ, которая, в свою очередь, может приводить к высоким цифрам АД.

В нашей работе у пациентов с АГ чаще выявлялись 1 (27%) или 3 (63%) типы поражения артерий по E. Lupi-Herrera. У двух больных (6%) выявлен 4 тип и у одного – изолированный 2 тип, что наблюдается крайне редко. У всех обследованных пациентов были проанализированы тип поражения при НАА и степень выявленной АГ. При 1 типе НАА всего у 2 пациентов (22%) из 9 имела место АГ 3 степени, в то время как почти у половины из них (44%) гипертония вовсе отсутствовала. Напротив, при 3 типе НАА (с распространенным

Таблица 1. Клинические проявления у больных НАА.

Table 1. Clinical manifestations in patients with NSAA.

Группа симптомов и признаков	Симптом	n (%)
Общевоспалительные	Слабость	7 (21%)
	Похудание	2 (6%)
	Лихорадка	20 (60%)
	Узловая эритема	6 (18%)
	Артралгия	3 (9%)
	Боль по ходу артерий	2 (6%)
Неврологические	Головная боль	21 (63%)
	Головокружение	17 (54%)
	Онемение рук	16 (48%)
	Слабость в руках	11 (33%)
	Слабость в ногах	7 (21%)
	Перебегающая хромота	5 (15%)
Сердечно-сосудистые	Тахикардия	7 (21%)
	Повышение АД	28 (84%)
	Отсутствие пульса на лучевой/лучевых артериях	16 (48%)
	Разница АД на руках более 10 мм рт. ст.	15 (45%)
	Систолический шум в проекции сонных артерий	25 (75%)
	Систолический шум в проекции брюшной аорты	15 (45%)
	Клапанная патология	5 (15%)
Легочные	Одышка при физ. нагрузке	16 (51%)

Таблица 2. Тип поражения артерий и степень АГ у пациентов с НАА.

Table 2. Type of arterial involvement and degree of hypertension in patients with NSAA.

Тип поражения по E. Lupi-Herrera*	Количество пациентов (n=33)	Степень АГ			
		нет	1	2	3
1	9	4	1	2	2
2	1	0	0	0	1
3	21	1	2	4	14
4	2	0	1	1	0

Примечание/Note: *1 тип – поражение ветвей дуги аорты (*type 1 – involvement of aortic arch and its branches), 2 тип – поражение торакоабдоминального отдела аорты с висцеральными ветвями и почечными артериями (type 2 – involvement of thoraco-abdominal aorta with visceral branches and renal arteries), 3 тип – комбинация 1 и 2 типа (type 3 – features of 1 and 2 types), 4 тип – поражение любого отдела аорты с обязательным вовлечением легочной артерии type 4 – involvement of any part of the aorta with mandatory involvement of the pulmonary artery)

поражением дуги и торакоабдоминального отдела аорты и ее ветвей) у всех пациентов имела место АГ, при этом у большей половины пациентов – 14 (66%) – АГ 3 степени (табл. 2).

При объективном обследовании среднее систолическое АД на руках было 123 ± 35 мм рт. ст., диастолическое АД 66 ± 17 мм рт. ст. У 7 (21%) больных измерение АД на руках было невозможным, в связи с вовлечением в патологический процесс брахиоцефальных артерий. При измерении АД на нижних конечностях средние показатели были значительно выше: систолическое АД – 166 ± 31 мм рт. ст., диастолическое АД – 78 ± 18 мм рт. ст. Так же выявлялись характерные для НАА симптомы: отсутствовал пульс у 12 пациенток (36%) – на одной из лучевых артерий, у 4 пациенток (12%) – на обеих лучевых артериях. Разница систолического АД на руках более 10 мм рт. ст. выявлена у 15 человек (45%). У 25 больных (75%) выслушивался систолический шум в проекции сонных артерий, у 15 (45%) – в проекции брюшной аорты.

Все больные с НАА и АГ обследованы для выявления факторов, влияющих на прогноз и применяемых для стратификации общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ [1]. Нарушение липидного обмена было выявлено у большинства участников: 23 пациента (82%) имели уровень общего холестерина более 4,9 ммоль/л (средний показатель $6,25 \pm 0,66$ ммоль/л). Нарушение углеводного обмена наблюдались у меньшей части – 6 человек (21%), у одного из которых диагностирован сахарный диабет. Как известно, патогенетическая терапия глюкокортикоидами при НАА может приводить к метаболическим нарушениям, дислипидемии, сахарному диабету, риск развития которых напрямую зависит от длительности проводимого лечения [27]. У половины участников (51%) был отягощен семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в единичных случаях выявлялись гиперурикемия (2 пациента), курение (2 пациента), ЧСС в покое более 80 уд/мин (7 пациентов). Ожирения ни у одного пациента с НАА и АГ выявлено не было. Учитывая полученные данные, был определен общий ССР: умеренный риск развития ССЗ был у 3 больных (10,7%), высокий у 16 (57,1%) и очень высокий у 9 (32,1%). Стратификация риска ССО позволяет интегрировать все факторы риска, обеспечить лучшую оценку общего сердечно-сосудистого риска и обосновать методы профилактики [27]. Вместе с тем, анализируя данные о риске развития ССО при вторичных формах АГ, следует учитывать, что у пациентов с симптоматическими АГ, наряду с высоким уровнем АД (в большинстве случаев АГ 2-3 степени), наблюдается высокий уровень других факторов риска и поражения органов-мишеней, что позволяет рассматривать этих пациентов в рамках категорий высокого и очень высокого риска [28]. Для определения тактики лечения таких больных формальная оценка риска по шкале SCORE не является обязательной, предусмотрено ведение пациентов в соответствии с тактикой, рекомендованной у данной категории больных АГ.

Дислипидемия, несмотря на молодой возраст пациентов, в нашем исследовании встречалась чаще всего, что согласуется с данными литературы [27]. В исследовании Chen с соавт. (2021) отмечено, что пациенты с НАА демонстрируют более атерогенный липидный профиль по сравнению со здоровым контролем, что коррелировало со степенью поражения коронарного русла [29]. Наруше-

ния липидного обмена не только являются самостоятельным фактором развития ССЗ, но и, согласно L. Pan с соавт. (2019), увеличивают риск развития аневризмы аорты у пациентов с аортоартериитом в 5,8 раз, что является жизнеугрожающим состоянием ввиду возможности ее разрыва [30]. Таким образом, снижение уровня ЛПНП может быть подходом к профилактике не только ССЗ, но и развития аневризм у пациентов с НАА. Более того, по данным ретроспективного исследования Kwon (2019), у больных, получающих статины, риск рецидива заболевания после достижения ремиссии был ниже, чем в контрольной группе, что может быть связано с плейотропным противовоспалительным эффектом этих препаратов, их способностью снижать секрецию IL-2, IL-12, IL-17 [31]. Точные механизмы влияния статинов при НАА требуют дальнейшего изучения.

При исследовании поражения органов-мишеней нами проанализировано состояние сердца. Снижения фракции выброса, локального нарушения сократимости ни у одного пациента выявлено не было. Средние значения КДР, ТМЖП и ТЗСЛЖ в пределах нормальных значений ($4,8 \pm 0,57$ см; $0,98 \pm 0,14$ см; $0,95 \pm 0,14$ см соответственно). У 4 пациенток (12%) была выявлена выраженная недостаточность аортального клапана, у одной больной (3%) – митрального клапана. У двоих больных (6%) выявлено небольшое повышение СДЛА до 35 мм рт. ст. Развитие легочной гипертензии при НАА может быть связано как с поражением левых отделов сердца (2 группа), так и с непосредственным вовлечением в воспалительный процесс легочной артерии, вплоть до развития ее обструкции (4 группа) [32]. У таких пациентов заболевание может манифестировать с одышки и кровохарканья, у них раньше появляются признаки сердечной недостаточности. Развитие ЛГ в 7 раз увеличивает смертность у пациентов с НАА, поэтому они требуют особого внимания и назначения ЛАГ-специфической терапии, когда это возможно [33].

По данным ЭхоКГ у пациентов с НАА и АГ гипертрофия левого желудочка (ASE более 95 г/м^2) имела у 12 обследованных (42%), средний показатель – $104 \text{ г/м}^2 \pm 38 \text{ г/м}^2$. При проведении офтальмоскопии кровоизлияние в сетчатку обнаружено у одной пациентки (3%). Среди обследованных больных поражение нервной системы выявлено у 15 человек (53%) и выразилось в дисциркуляторной энцефалопатии различной степени, непосредственно связанной с поражением брахиоцефальных артерий. У 4 пациенток в анамнезе были симптомы преходящего нарушения мозгового кровообращения (ОНМК или ТИА). У обеих пациенток, перенесших инсульт, отмечалось появление АГ в качестве симптома НАА в первый год заболевания. У 2 пациенток вазоренальная АГ привела к развитию сморщенной почки и последующей нефроэктомии.

В связи с критически значимым поражением артерий части больных (39%) было проведено оперативное лечение, включающее в себя шунтирующие операции как по поводу ишемии нижних конечностей (2 больных (6%)), так и по поводу поражения БЦА (5 больных (15%)). Эндovasкулярное лечение (стентирование подключичной и сонной артерии) было выполнено 4 больным (12%), одной больной (3%) выполнена баллонная ангиопластика почечной артерии. Одной пациентке (3%) потребовалось выполнение протезирования аортального клапана в связи с его выраженной недостаточностью. Выбор тактики хирур-

гического лечения до сих пор остается сложным вопросом. Метаанализ 19 исследований показал, что открытые вмешательства в сравнении с эндоваскулярными имеют меньший риск развития рестенозов в отдаленном периоде [34]. В то же время менее инвазивные операции имеют потенциально меньшее количество осложнений, например, таких как инсульт [34]. При проведении интервенционного лечения предстоит выбор между баллонированием и стентированием пораженного сегмента. По результатам метаанализа значимые различия в частоте возникновения рестенозов, в зависимости от использования баллона или стента, получены только для почечных артерий, при операциях на которых рекомендовано использовать ангиопластику [35]. Необходимо учитывать, что какой бы метод выбран не был, лечение должно проводиться на фоне ремиссии основного заболевания и с учетом клинических особенностей пациента [7,36].

У всех пациентов с АГ была проанализирована терапия, получаемая больными на момент госпитализации. Семнадцать пациентов (61%) находились на комбинированной антигипертензивной терапии. Среди обследованных 3 и более препарата, включая диуретик, получал 1 больной (4%), 3 препарата без диуретика 6 человек (21%), двухкомпонентную терапию получали 10 больных (36%), однокомпонентную 11 больных (39%). Следует отметить, что принципы лечения АГ у больных НАА соответствуют таковым при гипертонической болезни. Инициировать терапию необходимо как можно раньше, желательнее с комбинации препаратов, включающих блокаторы РААС и блокаторы кальциевых каналов (БКК) [27]. Антигипертензивная терапия у этой категории пациентов направлена на адекватный контроль АД и предотвращение ССО, которые являются основной причиной смерти [27,37]. Следует отметить, что при АГ на фоне поражения ветвей дуги аорты требуется оценка степени церебральной ишемии: неадекватная антигипертензивная терапия может привести к гипоперфузионным поражениям мозга (транзиторным ишемическим атакам, ишемическим инсультам) [5].

Самой распространенной группой препаратов (45%), принимаемых нашими пациентами, были БКК, среди них чаще всего назначался лацидипин (21%), верапамил (9%) и амлодипин (6%). Такие же результаты продемонстрированы в исследовании Sun Ying et al. (2021), где БКК были самыми назначаемыми во всех группах пациентов с НАА и АГ [38]. Это может быть обусловлено часто встречающимся реноваскулярным генезом АГ, когда даже одностороннее поражение почечной артерии, не являющееся противопоказанием к ИАПФ/БРА, вызывает сомнения и опасения у клиницистов и требует внимательного контроля уровня креатинина и калия на фоне их приема [38]. Наши результаты также могут быть связаны с тем, что на момент включения пациентов в исследование (2005 год) наибольшая доказательная база была именно для БКК. Следующая по частоте группа (30%) – бета-блокаторы, что связано не столько с их антигипертензивным эффектом, сколько с встречающейся у больных НАА тахикардией (25%). В 27% случаев назначались препараты центрального действия, 21% больных принимали диуретики или ИАПФ/БРА. Антиагрегантную терапию аспирином получали 10 больных (30%), гиполипидемическую – 5 человек (15%). Иммуносупрессивную терапию принимали 63% пациентов, из них 4 человека (12%) одновременно ГКС и цитостатики.

Отдаленные осложнения прослежены у 14 больных, срок наблюдения составил в среднем $11 \pm 3,1$ года, данные представлены в таблице № 3.

Две пациентки скончались вследствие ОНМК. У обеих пациенток АГ развилась одновременно с диагностированным НАА, при манифестации заболевания отмечались высокие цифры АД, плохо контролируемые на фоне медикаментозной терапии. В нескольких мета-анализах было показано, что инсульт был одним из самых частых осложнений НАА [39,40]. Нарушения мозгового кровообращения являются и основной причиной инвалидизации данной группы пациентов. В ретроспективном исследовании Couture P. (2018) более чем у половины пациентов с НАА, перенесших инсульт, сохранялся неврологический дефицит, у 35% больных случился повторный ишемический эпизод, в том числе связанный с хирургическим лечением [41]. В генезе острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) играет роль как неконтролируемая гипертония, так и поражение экстра- и интракраниальных артерий [42]. По-видимому, более длительное течение заболевания, без достижения ремиссии, приводит к более обширному поражению и большему количеству осложнений. Mirouse с соавт. (2022) выявили, что задержка в постановке диагноза НАА более 1 года с момента появления первых симптомов была независимо связана с развитием ОНМК или ТИА, что подчеркивает важность своевременной диагностики и начала лечения заболевания [43].

Стенотические изменения почечных артерий не являются редкостью при НАА, а двусторонний процесс для прогноза наиболее неблагоприятный [44,45]. В нашем исследовании у 1 пациентки отмечалось прогрессирование ХБП вследствие поражения обеих почечных артерий, что потребовало левосторонней нефрэктомии и протезирования правой почечной артерии. Еще через 8 лет у нее развился тромбоз протеза правой почечной артерии, в связи с чем по настоящее время проводится заместительная почечная терапия. Одной пациентке проведено хирургическое вмешательство по поводу отслойки сетчатки. Еще у 1 пациентки с 4 типом поражения по Lupri-Netterra выявлена недостаточность аортального клапана 2-3 степени (умеренно-выраженная), нарастание легочной гипертензии (СДЛА до 77 мм рт. ст.). Нефатальный инфаркт миокарда был зарегистрирован в 1 случае. Еще у одной больной молодого возраста было выявлено поражение коронарного русла с окклюзией ствола ЛКА и развитием внутри- и межсистемных коллатералей. Оперативное лечение не проводилось в связи непрерывно-рецидивирующим течением НАА, высокими рисками интраоперационных осложнений и развитой системой коллатералей,

Таблица № 3. Структура осложнений в отдаленном периоде.
Table 3. Structure of complications in the long-term period.

Осложнение	Количество пациентов (n=14)
ОНМК (фатальное)	2
Инфаркт миокарда	1
Тромбоз шунта почечной артерии	1
Отслойка сетчатки	1
Легочная гипертензия, выраженная аортальная недостаточность	1
ИБС+ФП+ХСН	1

а также отсутствием клиники стенокардии. В литературе имеются данные о манифестации НАА с острого инфаркта миокарда (ОИМ) у молодых пациентов [46,47,48,49,50]. Интерес представляет китайское исследование, где описано 6 случаев ОИМ в дебюте НАА. Все больные от 16 до 25 лет поступили в клинику с явлениями кардиогенного шока, при КАГ поражение ствола ЛКА было наиболее частым, при этом ни у кого не было симптомов ИБС до госпитализации. Одна пациентка скончалась из-за отказа в выполнении ЧКВ, пятерым имплантирован стент с лекарственным покрытием. При динамическом наблюдении у троих из них выявлен рестеноз стента, по-видимому, на фоне активного воспалительного процесса, что потребовало повторного вмешательства [46]. Описанные случаи демонстрируют, что системный васкулит – это одна из возможных неатеросклеротических причин, способных привести к инфаркту миокарда в молодом возрасте, что может стать первым симптомом данного заболевания.

Помимо высокой частоты ишемических событий, что подтверждают Comarmond с соавт., где у 50% пациентов с НАА возникали сердечно-сосудистые осложнения в течение первых 10 лет после постановки диагноза, с течением времени наблюдается и прогрессирование одного из основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений – АГ [51]. В исследовании Ying S. с соавт. показано, что контроль уровня АД у больных НАА при вовлечении определённых сосудистых бассейнов оказывал значимое влияние на выживаемость [38].

Однако достижение целевых значений АД у пациентов с НАА остается сложной задачей. В нашем наблюдении при телефонном анкетировании выявлено, что из 10 пациентов недостижение целевых значений АД на фоне многокомпонентной терапии наблюдалось в 7 случаях. Среди последних у одной пациентки диагноз АГ был установлен на 6 году наблюдения по поводу НАА, у троих – за время наблюдения увеличилась степень АГ с 1 до 2 и 3 соответственно. У 42% пациентов отмечалось резистентное течение АГ.

В динамике проанализированы количество и группы принимаемых препаратов у пациентов с недостижением целевого уровня АД, при этом отмечается явная тенденция к переходу на трех- и более компонентную антигипертензивную терапию. Так, на момент включения в исследование 57% пациентов находились на монотерапии, 28% – на двухкомпонентной, 14% – на трехкомпонентной терапии. Согласно телефонному анкетированию, в настоящее время все больные находятся на комбинированной антигипертензивной терапии: 71% – на трехкомпонентной и 28% – на четырехкомпонентной. Все пациентки получают препараты из группы БРА/ИААПФ, ББ. Большинство (83%) дополнительно

получают БКК. В качестве четвертого препарата выступили петлевые диуретики и препараты центрального действия.

Заключение

Вторичные формы АГ, несмотря на то, что имеют определённую причину и этиологическое лечение, зачастую приобретают резистентное или рефрактерное течение, характеризуются тяжелым поражением органов-мишеней, сердечно-сосудистыми осложнениями. НАА среди причин симптоматической АГ встречается редко и в связи с отсутствием специфических симптомов и четких лабораторных критериев зачастую на ранних этапах обследования упускается клиницистами, что было показано в нашей работе. Тем не менее, существуют некоторые патогномичные признаки, выявляемые при объективном осмотре, которые могут помочь в верификации данного диагноза. У пациентов с АГ значимая асимметрия АД на руках, ослабление или отсутствие пульса на лучевой артерии, систолический шум в проекции сонных или почечных артерий, особенно у молодых женщин, могут свидетельствовать в пользу НАА. Кроме того, резистентное течение АГ, наличие воспалительного синдрома интермиттирующего течения неясной этиологии должны рассматриваться, как возможные критерии НАА.

В то же время, своевременное выявление АГ у пациентов с НАА важно для адекватного снижения рисков ССО. Как показано в нашей работе, диагностика АГ при НАА зачастую была запоздалой. В связи с представленными данными необходимо всем пациентам с НАА исходно и при динамическом наблюдении определять пульсацию и измерять АД как на верхних, так и на нижних конечностях для определения его истинных величин. При выявлении признаков поражения органов-мишеней у пациента с НАА и нормальным уровнем АД необходимо провести адекватное обследование, направленное на исключение наличия АГ. Иногда, при выраженном поражении подключичных артерий и торакоабдоминальной аорты, АД на конечностях может не определяться или быть в пределах нормальных величин, что значительно затрудняет диагностику и лечение. В таких случаях истинный уровень АД может быть определен только инвазивным путем.

Следует отметить, что при адекватном контроле АД и других факторов риска можно добиться улучшения прогноза пациентов с НАА. С особым вниманием следует относиться как к проведению дифференциальной диагностики причин АГ у молодых больных, так и к выявлению АГ у пациентов с диагностированным НАА с целью назначения своевременного лечения.

Список литературы:

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
2. Jain S, Kumari S, Ganguly NK, et al. Current status of Takayasu arteritis in India. Int J Cardiol. 1996 Aug;54 Suppl:S111-6. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(96\)88780-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(96)88780-8)
3. Mwiripatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. ANZ J Surg. 2005 Mar;75(3):110-7. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03312.x>
4. Qi Y, Yang L, Zhang H, et al. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis. Clin Rheumatol. 2018 Oct;37(10):2781-2788. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3947-4>
5. Чихладзе Н.М. Артериальная гипертензия у больных неспецифическим аортоартериитом. Системные гипертензии. 2018;15(2):43-48. [Chikhladze N.M. Arterial hypertension in patients with non-specific aortoarteritis. Systemic Hypertension. 2018;15(2):43-48. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075-082X_2018.2.43-48
6. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. Heart. 2018 Apr;104(7):558-565. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310848>
7. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюса). М.: ИРИС, 2002. [Pokrovskij A.V., Zotikov A.E., Yudin V.I. Nespecificeskij aortoarteriit (bolezny' Takayasu). M.: IRIS, 2002. (In Russ.)].
8. Ishikawa K. Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). Am J Cardiol. 1981 May;47(5):1026-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(81\)90208-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(81)90208-3)
9. Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. Takayasu's disease: a review. Cardiol Young. 2008 Jun;18(3):250-9. <https://doi.org/10.1017/S1047951108002060>
10. Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). Circulation. 1989 Sep;80(3):429-37. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.3.429>
11. Арабидзе Г.Г., Абугова С.П., Матвеева Л.С. и др. Клинические аспекты болезни Такаюса (215 наблюдений).

- дений). *Терапевт. архив.* 1980; 5:124-9. [Arabidze G.G., Abugova S.P., Matveeva L.S. et al. Klinicheskie aspekty boleznj Takayasu (215 nablyudeni). *Terapevt. arhiv.* 1980;5:124-9. (in Russ.).]
12. Бородина И.Э., Попов А.А., Шардина Л.А. и др. Артериит Такаюсу, диагностика и информированность врачей о заболевании. *Медицинский алфавит.* 2019;2(37):29-33. [Borodina I.E., Popov A.A., Shardina L.A., et al. Assessment of outpatient primary care physicians' awareness of Takayasu arteritis. *Medical alphabet.* 2019;2(37):29-33. (In Russ.).] [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-29-33](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-29-33)
 13. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-1134. <https://doi.org/10.1002/art.1780330811>
 14. Zheng D, Fan D, Liu L. Takayasu arteritis in China: a report of 530 cases. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:32-6. <https://doi.org/10.1007/BF01744541>
 15. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int.* 2016 Jul;36(7):911-6. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3445-z>
 16. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S40-2. PMID: 21385546
 17. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients with Takayasu Arteritis Observed from Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation.* 2015 Nov 3;132(18):1701-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547>
 18. Águeda AF, Monti S, Luqmani RA, et al. Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open.* 2019 Sep 23;5(2):e001020. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001020>
 19. Sanchez-Alvarez C, Mertz LE, Thomas CS, et al. Demographic, Clinical, and Radiologic Characteristics of a Cohort of Patients with Takayasu Arteritis. *Am J Med.* 2019 May;132(5):647-651. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.01>
 20. Lim AY, Lee GY, Jang SY, et al. Comparison of clinical characteristics in patients with Takayasu arteritis with and without concomitant tuberculosis. *Heart Vessels.* 2016 Aug;31(8):1277-84. <https://doi.org/10.1007/s00380-015-0731-8>
 21. Zhang Y, Fan P, Luo F, et al. Tuberculosis in Takayasu arteritis: a retrospective study in 1105 Chinese patients. *J Geriatr Cardiol.* 2019 Aug;16(8):648-655. <https://doi.org/10.11909/j.jissn.1671-5411.2019.08.003>
 22. Soto ME, Del Carmen Avila-Casado M, Huesca-Gómez C, et al. Detection of IS6110 and HupB gene sequences of *Mycobacterium tuberculosis* and *bovis* in the aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *BMC Infect Dis.* 2012 Aug 20;12:194. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-194>
 23. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory. *Pathogens.* 2018 Sep 6;7(3):73. <https://doi.org/10.3390/pathogens7030073>
 24. Numano F, Shimamoto T. Hypersecretion of estrogen in Takayasu's disease. *Am Heart J.* 1971 May;81(5):591-6. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(71\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(71)90002-0)
 25. Dammacco F, Cirulli A, Simeone A, et al. Takayasu arteritis: a cohort of Italian patients and recent pathogenetic and therapeutic advances. *Clin Exp Med.* 2021 Feb;21(1):49-62. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00668-7>
 26. Zhou J, Li J, Wang Y, et al. Age, sex and angiographic type-related phenotypic differences in inpatients with Takayasu arteritis: A 13-year retrospective study at a national referral center in China. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 16; 10:1099144. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1099144>
 27. Saadoun D, Bura-Riviere A, Comarmond C, et al. French recommendations for the management of Takayasu's arteritis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 21;16(Suppl 3):311. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01922-1>
 28. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Беляя Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;(1):6-65. [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Z.E., Danilov N.M., Elfmova E.M., Litvin A.Yu. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian heart journal.* 2023;(1):6-65. (in Russ.).] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65>
 29. Chen S, Luan H, He J, et al. Serum concentrations of small dense low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) are related to coronary arteriostenosis in Takayasu arteritis. *J Clin Lab Anal.* 2021 Dec;35(12):e23966. <https://doi.org/10.1002/jcla.23966>
 30. Pan L, Du J, Chen D, et al. Takayasu Arteritis with Dyslipidemia Increases Risk of Aneurysms. *Sci Rep.* 2019 Oct 1;9(1):14083. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50527-z>
 31. Kwon OC, Oh JS, Park MC, et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15;287:111-115. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.046>
 32. Sari A, Sener YZ, Firat E, et al. Pulmonary hypertension in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2018 Aug;21(8):1634-1639. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13354>
 33. He Y, Lv N, Dang A, et al. Pulmonary Artery Involvement in Patients with Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2020 Feb;47(2):264-272. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190045>
 34. Jung JH, Lee YH, Song GG, et al. Endovascular Versus Open Surgical Intervention in Patients with Takayasu's Arteritis: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Jun;55(6):888-899. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.030>
 35. Jeong HS, Jung JH, Song GG, et al. Endovascular balloon angioplasty versus stenting in patients with Takayasu arteritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(29):e7558. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007558>
 36. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Кульбак В.А., и др. Вопросы диагностики и тактики лечения пациентов с неспецифическим аортоартериитом. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2010; 10:9-19 [Pokrovskiy A.V., Zotikov A.E., Kul'bak V.A., et al. Problems of diagnostics and treatment strategy in patients with Takayasu' arteries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2010; 10:9-19. (In Russ.).]
 37. Roberts JR, Monteagudo LA, Shah PA, et al. Takayasu Arteritis. <http://emedicine.medscape.com/article/332378>. Accessed: September 1, 2023
 38. Ying S, Sifan W, Yujiao W, et al. Clinical characteristics, imaging phenotypes and events free survival in Takayasu arteritis patients with hypertension. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jul 21;23(1):196. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02579-8>
 39. Kim H, Barra L. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jun;47(6):900-906. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.11.001>
 40. Duarte MM, Galdes R, Sousa R, et al. Stroke and Transient Ischemic Attack in Takayasu's Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Apr;25(4):781-91. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.005>
 41. Couture P, Chazal T, Rosso C, et al. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study. *J Neurol.* 2018 Apr;265(4):757-763. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8744-8>
 42. Guo YQ, Du J, Pan LL, et al. Clinical features of intracranial vessel involvement in Takayasu's arteritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020 Jun 16;100(23):1789-1794. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200304-00586>
 43. Mirouse A, Deltour S, Leclercq D, et al. Cerebrovascular Ischemic Events in Patients With Takayasu Arteritis. *Stroke.* 2022 May;53(5):1550-1557. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.034445>
 44. Sun Y, Dai X, Lv P, et al. Characteristics and Medium-term Outcomes of Takayasu Arteritis-related Renal Artery Stenosis: Analysis of a Large Chinese Cohort. *J Rheumatol.* 2021 Jan 1;48(1):87-93. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190965>
 45. Hong S, Ghang B, Kim YG, et al. Longterm Outcomes of Renal Artery Involvement in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2017 Apr;44(4):466-472. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160974>
 46. Liu R, Xu F, Zhou Y, et al. Clinical and vascular lesion characteristics of the patients with takayasu arteritis manifested firstly as acute myocardial infarction at onset. *Heliyon.* 2023 Jan 20;9(2):e13099. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13099>
 47. Golubović S, Manojlović M, Ilić T, et al. An unusual case of takayasu arteritis presenting as acute myocardial infarction and ischaemic stroke. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;39(3):e2022027. <https://doi.org/10.36141/svdlld.v39i3.12688>
 48. Zhou S, Gao C, Li F. Acute myocardial infarction with left main coronary artery ostial negative remodelling as the first manifestation of Takayasu arteritis: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Nov 22;21(1):560. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02376-w>
 49. Ouali S, Kacem S, Ben Fradj F, et al. Takayasu arteritis with coronary aneurysms causing acute myocardial infarction in a young man. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(2):183-6. PMID: 21494533 PMID: PMC3066825
 50. Грабовый Д.А., Джинибалаева Ж.В., Адонина Е.В., и др. Артериит Такаюсу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром — обзор литературы и клинический случай. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(15):4345. [Graboviy D. A., Dzhinibalaeva J. V., Adonina E. V., et al. Takayasu's arteritis in a patient with suspected acute coronary syndrome — a literature review and a case report. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(15):4345. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4345>
 51. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation.* 2017 Sep 19;136(12):1114-1122. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094>



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**КАРДИО
НЕФРО
ЛОГИЯ
2023**

An anatomical illustration showing the heart and kidneys. The heart is on the left, and the kidneys are on the right. The illustration is rendered in shades of red, orange, and blue, with a semi-transparent effect behind the text.

9 ноября
онлайн-
трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA