

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1830–1903)

Том 21 | №1 | 2024

Vol. 21 | No.1 | 2024



Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 21, №1, 2024

«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 им. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

Заместители главного редактора

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

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

Редакционная коллегия

Галявич 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

Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. Е.И. Чазова, 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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии
им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н.,
Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

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

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

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

Чихладзе Новелла Михайловна, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

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

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

Периодичность: 4 раза в год.

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

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах,

установленных рекламной политикой журнала. Редакция предпринимает

все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.

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. 2024 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «ИнтерМедсервис»

ИЗДАТЕЛЬСТВО

ООО «ИнтерМедсервис»

Адрес: 121069, Россия,

г. Москва, Столовый пер., д. 6

E-mail: og@intermed.services

КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 121069, Россия,

г. Москва, Столовый пер., д. 6

Телефон: +7 (495) 414-61-86

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.

ДИЗАЙН

ИП Егорычева Екатерина Валерьевна

ТИПОГРАФИЯ

Принтмэни

109316, Россия, г. Москва,

Остаповский проезд, д. 24, стр. 5

Подписано в печать: 19.03.2024

Дата выхода в свет: 28.03.2024

Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 21, №1, 2024

"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, E.I. Chazov 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, E.I. Chazov National
Medical Research Center of
Cardiology, Moscow, Russia

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

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

Editorial Board

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

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

Valery V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, E.I. Chazov 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

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

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

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., E.I. Chazov National
Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

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

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

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

Anatoliy N. Rogoza, D. Sci. (Biol.), Professor, E.I. Chazov
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, E.I. Chazov
National Medical Research Center of Cardiology,
Moscow, Russia

Novella M. Chikhladze, M.D., Ph.D., Professor, E.I. Chazov
National Medical Research Center of Cardiology,
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

Responsible Secretary

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

DOI Prefix: 10.38109

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

Circulation: 3 000 copies.

Catalogue "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 editors are responsible for the placement of advertising materials within
the limits established by the journal's advertising policy. The editors take all
measures established by law to publish legal and correct advertising.

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. 2024.

FOUNDER

LLC «InterMedservis»

PUBLISHING HOUSE

«InterMedservis»

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

E-mail: og@intermed.services

SALES DEPARTMENT

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

EDITORIAL OFFICE

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

Phone: +7 [495] 414-61-86

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Editor of the issue: Goncharova E.A.

DESIGN

Individual Entrepreneur
Egorycheva Ekaterina Valerievna

PRINTING HOUSE

Printmany
109316, Russia, Moscow,
Ostapovsky proezd, 24, building 5

Signed to print: 19.03.2024

Date of publication: 28.03.2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией

Кисляк О.А., Жернакова Ю.В., Аксенова А.В., Чазова И.Е.

5

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертония: сравнение клинико-демографических характеристик пациентов (по данным национального регистра артериальной гипертонии, 2019-2022 гг.)

Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Горбунова Е.В., Макаров С.А., Аксенов Н.Н., Мусаева Н.З., Чазова И.Е.

15

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Основные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека: что достигнуто и что еще предстоит достичь?

Читанова В.Л., Валиева З.С., Мартынюк Т.В.

21

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Изучение различных диетических вмешательств у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом

Хачатрян Н.Т., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Чазова И.Е.

29

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Легочная гипертензия и метаболические нарушения

Щелкова Г.В., Яровой С.Ю., Диневиц Е.О., Чазова И.Е.

37

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

48

CONTENTS

REVIEW

**Russian medical society expert consensus on arterial hypertension:
use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension**

Oksana A. Kisliak, Juliya V. Zhernakova, Anna V. Aksenova, Irina E. Chazova

5

ORIGINAL ARTICLE

**Controlled and uncontrolled arterial hypertension:
comparison of clinical and demographic characteristics in patients
(according to the National Registry of Hypertension, 2019-2022)**

Anna V. Aksenova, Elena V. Oshchepkova, Elena V. Gorbunova, Sergey A. Makarov,
Nikita N. Aksenov, Natavan Z. Musaeva, Irina E. Chazova

15

REVIEW

**Basic aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with pulmonary
arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection:
what has been achieved and what remains to be achieved?**

Viktoriya L. Chitanava, Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk

21

REVIEW

**Study of various dietary interventions in patients
with hypertension and metabolic syndrome**

Narine T. Khachatryan, Juliya V. Zhernakova, Nataliia V. Blinova, Irina E. Chazova

29

REVIEW

Pulmonary hypertension and metabolic disorders

Galina V. Schelkova, Sergey Yu. Yarovoy, Ekaterina O. Dinevich, Irina E. Chazova

37

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

48



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13
УДК (UDC) 616.12-008.331.1+615.225.03

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией

Кисляк О.А.¹, *Жернакова Ю.В.², Аксенова А.В.², Чазова И.Е.²

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

²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Резюме

Несмотря на большой арсенал антигипертензивных средств, контроль АД, как в Европе, так и в России по-прежнему остается на низком уровне, более 50% пациентов не достигают целевых уровней АД. Вместе с тем, данные результатов крупных РКИ демонстрируют, что достижение целевых значений АД возможно у большинства пациентов, резистентность к антигипертензивной терапии имеют не более 5-10% больных. Накоплено достаточно данных о том, что низкая приверженность к лечению остается фундаментальным фактором, способствующим недостаточному контролю АД. Получены доказательства того, что приверженность к лечению тесно коррелирует со сложным режимом дозирования препаратов и количеством принимаемых таблеток. Доказано, что низкая приверженность связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, фактические данные свидетельствуют о том, что медицинская инерция способствует неэффективности лечения у пациентов, остающихся на монотерапии или получающих неадекватную субоптимальную терапию. Использование комбинированной терапии, в том числе с применением фиксированных комбинаций у большинства пациентов может способствовать решению обеих этих проблем. Настоящий консенсус посвящен различным вопросам, связанным с назначением комбинированной терапии в виде фиксированных комбинаций и полипилл.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированные комбинации, антигипертензивная терапия, полипилл

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Чазова И.Е. – концептуализация; Жернакова Ю.В. – администрирование, подготовка и написание рукописи; Кисляк О.А. – подготовка и написание рукописи; Аксенова А.В. – подготовка и написание рукописи.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Кисляк О.А. является членом редакционной коллегии 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. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: **Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., ученый секретарь, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8(495) 414-63-00, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Аксенова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертонии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

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

Для цитирования: Кисляк О.А., Жернакова Ю.В., Аксенова А.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2024;21(1):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>

REVIEW

Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension

Oksana A. Kisliak¹, *Juliya V. Zhernakova², Anna V. Aksenova², Irina E. Chazova²

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

²A.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;

Resume

Despite the large arsenal of antihypertensive agents, BP control, both in Europe and in Russia, remains at a low level, more than 50% patients do not reach the goal BP levels. At the same time, data from the results of RCTs demonstrate that the achievement of goal BP values is possible in most patients, no more than 5-10% of patients have resistance to antihypertensive therapy. Sufficient evidence has been accumulated that low adherence to treatment remains a fundamental contributing factor to insufficient BP control. There is evidence that adherence to treatment closely correlates with the complex dosing regimen of the drugs and the number of tablets taken. Low adherence has been shown to be associated with an increased risk of cardiovascular complications. Furthermore, evidence suggests that medical inertia contributes to treatment failure in patients remaining on monotherapy or receiving inadequate suboptimal therapy. The use of combination therapy, including the use of fixed combinations in most patients, can help to solve both problems. This consensus focuses on various issues related to the prescription of combination therapy in the form of fixed combinations and polypill.

Key words: arterial hypertension, fixed combinations, antihypertensive therapy, polypill

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. Deposit using the Credit system: Irina E. Chazova – Conceptualization; Juliya V. Zhernakova – Project administration, Writing-Review & Editing; Oksana A. Kisliak – Writing-Review & Editing; Anna V. Aksenova – Writing-Review & Editing.

Conflict of Interest. Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension", author of the article Oksana A. Kisliak is editorial board member 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 did not declare any other conflicts of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

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

Oksana A. Kisliak, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Anna V. Aksenova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: akseanovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

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

For citation: Oksana A. Kisliak, Juliya V. Zhernakova, Anna V. Aksenova, Irina E. Chazova. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):5-13 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 28.02.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 01.03.2024

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в мире, по данным ВОЗ в мире АГ страдают около 1,3 миллиарда взрослых в возрасте 30-79 лет, две трети из которых живут в странах с низким и средним уровнем дохода. В 2020 году глобальный стандартизированный по возрасту показатель распространенности АГ в мире составил 34% у мужчин и 32% у женщин [1]. Аналогичная распространенность АГ наблюдается в Европейских странах, с более низкими значениями в Западной Европе и более высокими в Восточной [1]. В РФ по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность АГ составляет 45,4% [2]. При этом более 50% пациентов, находящихся на терапии, не достигают целевых уровней артериального давления (АД).

Существует постоянная непрерывная связь между повышением АД и риском ССЗ, а также терминальной стадией почечной недостаточности, начинающаяся с достаточно низких значений, каждое повышение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. (клиническое) удваивает риск смертельного инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта [3]. Вместе с тем среднее снижение офисного САД/ДАД на 10/5 мм рт. ст. существенно снижает риск основных сердечно-сосудистых событий ($p \leq 0,001$), инсульта на 36%, хронической сердечной недостаточности на 43%, ишемической болезни сердца на 16%, а также сердечно-сосудистой смертности на 18% и смертности от всех причин на 11% [4]. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) также подтверждают возможности антигипертензивной терапии (АГТ) в отношении предотвращения поражения сердца [5-7], почек [8] и когнитивной дисфункции, связанной с повышением АД [9,10]. Эти защитные эффекты наблюдаются независимо от исходного АД, степени СС риска, наличия сопутствующих заболеваний и состояний (диабета, дислипидемии и хронической болезни почек (ХБП)), пола, возраста и этнической принадлежности. Кроме того, клинические преимущества АГТ, показанные более новым мета-анализом [11], аналогичны тем, что были представлены ранее [12], и указывают на то, что польза антигипертензивного лечения не зависит от сопутствующей терапии, широко применяемой в современной медицине (сахароснижающей, липидснижающей, антиагрегантной) у пациентов высокого риска.

Однако возможности любого класса антигипертензивных препаратов (АГП), назначенных в режиме монотерапии, весьма ограничены и составляют не более 50%. Тогда как мета-анализ 42 независимых испытаний показал, что добавление второго класса антигипертензивного препарата к тиазидному диуретику (ТД), бета-адреноблокатору (ББ), ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатору кальциевых каналов (БКК) привело к удвоению среднего снижения САД по сравнению с плацебо [13]. Это же исследование показало, что добавление препарата из другого класса привело к пятикратному снижению САД, по сравнению с удвоением дозы исходного препарата. Это справедливо для всех изученных классов лекарственных препаратов [13].

Тактика повышения дозы одного препарата с последующей возможной заменой занимает много времени, сни-

жает уверенность пациента в успехе, что в конечном итоге ведет к низкой приверженности лечению АГ. Недооценка роли комбинированной терапии в качестве стартовой стратегии является одной из частых причин неудовлетворительного контроля АД [14-16]. В исследовании Rea F. и соавторов, включившем 125 635 жителей Ломбардии с АГ, в 80,4% случаев назначали монотерапию на старте, 36% из которых перешли на комбинированную терапию в течение 3-х лет, в группе стартовой комбинированной терапии через 3 года на комбинации были 78% пациентов [16]. Больные, у которых лечение начиналось с монотерапии, редко в последующем получали дополнительный препарат, несмотря на неадекватный контроль АД. Таким образом, в реальной клинической практике большое количество пациентов, которым назначена первоначальная монотерапия, не переходит к комбинированному лечению, как регламентировано документами. Исследование подтверждает, что терапевтическая инерция препятствует эскалации терапии, играя важную роль в отсутствии достижения адекватного контроля АД, который остается низким во всем мире.

На настоящий момент не осталось сомнений в необходимости старта АГТ с комбинации препаратов у большинства пациентов. Несмотря на то что, современная парадигма лечения АГ состоит в персонализированном подходе к каждому конкретному пациенту авторы европейских и национальных рекомендаций пришли к консенсусу в отношении начальной терапии двумя лекарствами для большинства пациентов с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. с применением определенных классов препаратов в качестве первой линии, унифицировав алгоритм назначения АГТ [17,18].

Универсальное соглашение о старте терапии с двухкомпонентной комбинации у больных АГ не было в достаточной степени реализовано в реальной клинической практике, что приводит к низкой эффективности лечения. Доказательства, подтверждающие необходимость этой стратегии лечения, включают более быстрый и устойчивый контроль АД, более выраженный органопротективный эффект и более значимое снижение сердечно-сосудистого риска на фоне приемлемого профиля безопасности даже у лиц с невысокими степенями АГ, комбинация из двух препаратов способствует меньшей терапевтической инерции, большей приверженности пациента и экономии денег. Уровень АД не должен являться определяющим критерием начала комбинированной терапии. Пациенты с высоким и очень высоким риском независимо от уровня АД должны получать комбинацию двух препаратов в низкой дозе на старте лечения, у этой категории пациентов комбинированная терапия АГ является философией лечения.

Фиксированные комбинации, как инструмент увеличения приверженности к антигипертензивной терапии

Помимо свободных комбинаций АГП, начиная с середины 20 века используются фиксированные комбинации представителей разных классов АГП в одной таблетке. К ранним представителям таких фиксированных комбинаций относятся Адельфан (комбинация резерпина и дигидралазина), Адельфан-Эзидрек (комбинация резерпина, дигидралазина и гидрохлортиазида), Кристепин (комбинация резерпина, клопамида и дигидроэргокристина), Тразидрек (комбинация окспренолола и циклопентиазида) и некоторые

другие. В этих таблетках комбинировались так называемые «старые» препараты (бета-адреноблокаторы, различные диуретики, альфа-адреноблокаторы, симпатолитики, периферические вазодилататоры), что отвечало представлениям о медикаментозной терапии АГ в тот период времени. В последующем многие из этих препаратов перестали использоваться, или их выпуск был прекращен. Кроме того, следует отметить, что их применение не было обосновано сколько-нибудь сформулированной концепцией преимуществ комбинированной терапии, тем более необходимостью приема пациентами фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

На следующем этапе арсенал антигипертензивных средств пополнился высокоэффективными и безопасными блокаторами РААС, прежде всего ингибиторами АПФ, а также антагонистами кальция и их фиксированными комбинациями друг с другом и со «старыми» препаратами. Среди таких фиксированных комбинаций можно назвать комбинации каптоприла, эналаприла, периндоприла, рамиприла, лизиноприла и других ингибиторов АПФ, а позднее блокаторов рецепторов ангиотензина лозартана, олмесартана, ирбесартана, телмисартана и других сартанов с антагонистами кальция разных поколений, тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, реже с бета-адреноблокаторами. Появились и более редкие фиксированные комбинации, например, антагонисты кальция с диуретиками или бета-адреноблокаторами. В конце 1990-х - начале 2000-х годов были опубликованы результаты исследований и мета-анализы, в которых впервые проводились сравнения фиксированных комбинаций с монотерапией и использованием свободных комбинаций с учетом различных дозировок [19-21]. Важнейшей особенностью этих и других публикаций было привлечение внимания врачей не только к эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций, но и к необходимости улучшения приверженности пациентов к лечению [22,23].

Наиболее известный из этих мета-анализов, мета-анализ Gupta A.K. и соавт. [24]. В него были включены результаты 15 исследований, из которых 9 являлись клиническими исследованиями, а 6 – ретроспективными когортными исследованиями. Общее число пациентов с АГ в этих исследованиях было 32 331 в возрасте 18-79 лет (20 267 пациентов получали фиксированные комбинации, 13 242 пациента получали соответствующие свободные комбинации), продолжительность наблюдений варьировала от нескольких месяцев до 5 лет. В большинстве этих исследований применение фиксированных комбинаций приводило к более выраженному снижению АД, уменьшению числа побочных эффектов, но главный вывод касался улучшения приверженности пациентов к такой терапии по сравнению с лечением свободными комбинациями тех же антигипертензивных препаратов. Существенным вкладом в продвижение идеи о пользе фиксированных комбинаций для лечения АГ была публикация результатов канадского ретроспективного когортного исследования лечения пожилых пациентов фиксированными комбинациями со сроком наблюдения 5 лет, так как в этом исследовании удалось доказать влияние этого вида терапии не только на приверженность, но и на клинические исходы [25]. Первичной композитной точкой для оценки исходов была смерть от любых причин, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или мозгового инсульта. Вторичной

точкой являлось любое событие первичной точки, а также госпитализация в связи с гипокалиемией или гипонатриемией (для оценки безопасности), а также прекращение приема медикаментозного препарата. В результате первичная композитная точка была на существенно более низком уровне при приеме фиксированных комбинаций в сравнении со свободными (3,4 против 3,9 событий на 100 пациенто-лет; ОР 0,89, 95% ДИ 0,81–0,97, $P<0,01$), а вторичная конечная точка достоверно отличалась по смерти от любых причин (2,4 против 2,8 смертей на 100 пациенто-лет, ОР 0,85, 95% ДИ 0,77–0,94, $P<0,01$).

К 2017 году эти и другие исследования сформировали представления о пользе использования фиксированных комбинаций. Однако следует отметить, что в Руководстве по артериальной гипертензии под редакцией академика Е.И. Чазова и профессора И.Е. Чазовой 2005 года [26] уже были сформулированы преимущества таких лекарственных форм как фиксированные комбинации: простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению, взаимное потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму, увеличение доли отвечающих на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет того, что дозы входящих в состав таблетки препаратов невелики, так и за счет взаимной нейтрализации их побочных эффектов, исключение возможности использования нерациональных комбинаций.

Тем не менее, только в 2018 году в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии, а затем в рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2019 года и клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 года [17,18,27] была четко сформулирована необходимость у подавляющего большинства пациентов с момента инициации лечения не только использовать комбинированную терапию, но и отдавать предпочтение фиксированным комбинациям антигипертензивных средств. Было отмечено, что применение фиксированной комбинации 2-х антигипертензивных препаратов уменьшает число принимаемых таблеток, что в свою очередь приводит к повышению приверженности к лечению и к увеличению числа пациентов, контролируемых АД, что было подтверждено определением содержания лекарственных препаратов в крови и моче. Положительные результаты лечения фиксированными комбинациями связывали также с лучшим выбором различных дозировок компонентов, входящих в состав таблетки, и с использованием рациональных и рекомендуемых комбинаций. Важным достоинством фиксированных комбинаций был признан тот факт, что увеличение числа представителей антигипертензивных классов от монотерапии до применения трехкомпонентной комбинации возможно без увеличения числа принимаемых таблеток. В этих рекомендациях также акцентировалось внимание на возможности использования фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов в сочетании со статином или низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (полипилл), так как у многих пациентов с АГ имеются сопутствующие заболевания, увеличивающие сердечно-сосудистый риск. Важно, что в такой таблетке все ее составля-

ющие сохраняют свои положительные эффекты [28] и улучшают приверженность к лечению [39].

В 2016 году Patel P. и соавт. [30] предложил «идеальные» характеристики фиксированных комбинаций АГП: высокая эффективность (снижение АД); дополнительное/синергичное гипотезивное действие; наличие доказательств, полученных в клинических исследованиях; ослабление выраженности побочных эффектов одного или обоих компонентов терапии; доступность, в том числе ценовая; безопасность и эффективность при различных демографических характеристиках пациентов (раса, этнические особенности, место проживания, пол, возраст); дозированные лекарственные формы с однократным приемом; делимые таблетки в разных дозировках для облегчения титрации и подбора дозы.

В настоящее время в Европе доступны следующие фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов: ИАПФ + ТД, ИАПФ + тиазидоподобный диуретик, ИАПФ + петлевой диуретик, ИАПФ + БКК, БРА + ТД, блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + БКК, антагонист минералкортикоидных рецепторов + ТД, антагонист минералкортикоидных рецепторов + петлевой диуретик, ББ + ТД, ББ + тиазидоподобный диуретик, ББ + ИАПФ, БКК + тиазидоподобный диуретик, ИАПФ + тиазидоподобный диуретик + БКК, БРА + тиазидоподобный диуретик + БКК, а также комбинации БРА, ИАПФ, БКК со статинами [31].

Сформулированы следующие требования к составу фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов:

- У препаратов должен быть различный и взаимодополняющий механизм действия (например, блокаторы РААС и БКК или блокаторы РААС и ТД).

Это положение полностью соответствует современному алгоритму лечения АГ, согласно которому основу терапии должна составлять комбинация представителей 5-ти основных классов антигипертензивных препаратов: блокатора РААС (ИАПФ или БРА) либо с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком, либо с БКК с возможностью добавления ББ, так как такая комбинация позволяет влиять на разные патогенетические механизмы поддержания высокого АД (активность РААС, повышение объема циркулирующей крови (ОЦК), общее периферическое сопротивление (ОПС), сосудистый тонус и гиперсимпатикотония) и позволяет контролировать АД более чем у половины пациентов с АГ при использовании 2-х препаратов и у 90% пациентов при использовании 3-х препаратов [32]. Польза от применения взаимодополняющих классов в фиксированных комбинациях заключается еще и в том, что позволяет не учитывать возраст, этническую и расовую принадлежность пациентов. При назначении монотерапии в момент инициации антигипертензивной терапии, как правило, требуется учитывать этническую принадлежность и возрастные и расовые особенности чувствительности и патогенеза АГ. При применении фиксированных комбинаций препаратов с взаимодополняющими свойствами суммарные гипотензивные эффекты представителей различных классов позволяют достичь целевого АД. Примером такого результата является использование фиксированных комбинаций блокаторов РААС и БКК даже в случаях, когда их применение в монотерапии будет неэффек-

тивным. Подтверждение этому было получено в ряде крупных исследовательских программ, в частности, в программах, которые проводились американским медицинским консорциумом Kaiser Permanente в Калифорнии [33], в которых было продемонстрировано значительное увеличение числа лиц, контролируемых АД с помощью фиксированных комбинаций (до 85% контроля), с различными демографическими характеристиками (включающими возраст, пол, расу и этническую принадлежность).

- Каждый из компонентов должен быть безопасным и эффективным антигипертензивным средством. Комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, уменьшению количества нежелательных явлений и улучшению переносимости по сравнению с монотерапией компонентами.

В состав фиксированных комбинаций, применяемых при инициации терапии, должны входить современные представители 5-ти основных классов антигипертензивных средств, которые доказали свою эффективность и безопасность как в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в сериях клинических исследований. Этими препаратами могут быть как оригинальные препараты, так и воспроизведенные генерические копии с доказанной биоэквивалентностью. Стратегия одной таблетки и отказ от монотерапии у большинства пациентов обосновывается еще и тем, что титрация низкой до полной дозы может привести к увеличению побочных эффектов, в том время как добавление второго препарата, как было показано, дает в 5 раз больший эффект в отношении снижения АД, чем титрация до полной дозы [13]. Именно поэтому использование при инициации терапии фиксированных комбинаций, в которые зачастую входят препараты в низких дозах, рекомендуется для достижения более низких цифр АД при минимизации побочных эффектов. Избежать появления побочных эффектов при использовании фиксированных комбинаций возможно еще и потому, что представители одних классов способны уменьшать побочные эффекты других классов.

- Комбинация должна обеспечивать стабильный 24-часовой контроль АД с низкой суточной вариабельностью.

Результаты исследования ASCOT [34] позволили по-новому взглянуть на выбор антигипертензивных препаратов и их комбинаций. Оказалось, что важную роль в улучшении прогноза пациентов с АГ играет стабильность поддержания целевых уровней АД в течение суток, а именно низкая суточная вариабельность АД [17]. Достижение стабильного контроля АД возможно при использовании в фиксированной комбинации препаратов длительного действия, что позволяет контролировать гипертензию в ночное время, в том числе с характеристиками non-dipper, а также избыточный утренний подъем АД даже при пропуске утренней дозы. Примером максимальной длительности действия препаратов в составе фиксированной комбинации является комбинация телмисартана, у которого период полувыведения составляет 24 часа и амлодипина, у которого период полувыведения составляет 36 часов. Однако стабильный контроль АД может быть достигнут, когда один из препаратов обладает максимальной продолжительностью, а другой

препарат не дает 24 часового контроля, например, при комбинации лозартана или валсартана с амлодипином или при комбинации телмисартана с гидрохлортиазидом. Важное значение имеет и соотношение пиковых концентраций препаратов, входящих в фиксированную комбинацию. Так, пиковая концентрация валсартана фиксируется через 2-3 часа от приема, а амлодипина – через 6-12 часов.

- Выбор класса АГП (ИАПФ, БРА, БКК, ТД, ТПД, ББ) и конкретных представителей класса должен быть обусловлен фенотипом АГ, наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ), поражений органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний.
- Многочисленные исследования, которые проводились в последние годы, позволили выработать примерный алгоритм выбора антигипертензивных препаратов в зависимости от фенотипа АГ, наличия ФР ССЗ, ПОМ и сопутствующих заболеваний [31,32].
- При АГ 1 степени у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска назначение фиксированных комбинаций АГП при инициации терапии не рекомендуется. Назначаются блокаторы РААС либо БКК (+/- Статин)
- При отсутствии контроля АД на монотерапии, а также при инициации лечения у пациентов высокого и очень высокого риска рекомендуется назначение фиксированных комбинаций, в состав которых входит ИАПФ или БРА с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком или с БКК (+/- Статин) (таблетка полипилл). В зависимости от степени АГ могут быть назначены низкодозовые или полнодозовые комбинации. Возможно также назначение трехкомпонентной фиксированной комбинации (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик).
- При отсутствии контроля АД на комбинированной терапии (свободные или фиксированные комбинации) рекомендуется назначать трехкомпонентную фиксированную комбинацию (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик) (+/- Статин) (таблетка полипилл).
- Пациентам с ожирением показана терапия фиксированной комбинацией блокатора РААС ИАПФ или БРА с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком; учитывая трудности достижения целевых цифр АД при ожирении, можно инициировать лечение тройной комбинацией (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик) (+/- Статин) (таблетка полипилл).
- Пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа могут быть назначены фиксированные комбинации ИАПФ или БРА с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком или с БКК (+/- Статин) (таблетка полипилл), а также тройная комбинация (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик).
- Пациентам с ХБП рекомендуется назначение блокатора РААС + БКК. В зависимости от уровня СКФ могут быть назначены фиксированные комбинации блокатора РААС + тиазидный или тиазидоподобный диуретик (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²), а при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² в состав фиксированной

комбинации помимо блокатора РААС должен входить петлевой диуретик (назначение такой комбинации в индивидуальном порядке может быть предложено и для пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²).

- При ишемической болезни сердца (ИБС) рекомендуются фиксированные комбинации блокатора РААС (предпочтение отдается ИАПФ) + ББ, при наличии стенокардии к лечению целесообразно подключить БКК, поэтому такие пациенты могут получать фиксированную комбинацию ИАПФ + ББ, а в качестве дополнительного назначения – БКК, возможен и другой вариант – назначается фиксированная комбинация БКК + ББ, а в качестве дополнительного назначения – ИАПФ. Может быть и применена фиксированная комбинация ИАПФ + Статин (+/- ББ/аспирин).
- Пациентам с инсультом, ТИА или с когнитивным дефицитом могут быть назначены фиксированные комбинации блокаторов РААС как с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком, так и с БКК (+/- Статин) (таблетка полипилл).

Таким образом, современные международные и российские рекомендательные документы едины во мнении о неоспоримых преимуществах фиксированных комбинаций АГП при лечении АГ у большинства пациентов. Однако необходимо отметить, что несмотря на эти неоспоримые и очевидные преимущества внедрение рекомендаций по использованию фиксированных комбинаций для контроля АД остается неудовлетворительным, а доля фиксированных комбинаций в общем числе назначений АГП в разных странах составляет в 2020 году не более 13%, причем отмечается снижение этого показателя по сравнению с 2016 годом [35, 36], что говорит об инертности врачебного мышления недостаточной имплементации клинических рекомендаций в реальную клиническую практику.

Концепция полипилл

Рекомендации по лечению АГ последних лет поддерживают назначение фиксированных двух- и трехкомпонентных препаратов с различными дозами входящих в их состав компонентов, в том числе и в качестве стартовой терапии. Многокомпонентный подход к терапии АГ приводит как к более быстрому достижению целевых значений АД и более продолжительному эффекту, так и к улучшению клинических исходов [37]. Прием одной таблетки вместо нескольких значительно повышает приверженность лечению, снижение риска развития ССЗ и неблагоприятных исходов [38], что отражается в снижении частоты госпитализаций обращений за медицинской помощью [39]. Для минимизации побочных эффектов и улучшения переносимости терапии была разработана концепция использования комбинаций низких или даже сверхмалых доз антигипертензивных препаратов при сохранении эффективного снижения АД [40, 41]. В настоящее время эпидемиологические исследования демонстрируют высокую частоту наличия у одного человека двух и более ФР ССЗ. Сочетание АГ и дислипидемии колеблется от 40% [42] до 62% [43] и только 10-20% пациентов с АГ не имеют дополнительных ФР ССЗ [44]. Решение о необходимости назначения больным АГ гипоплипидемической терапии базируется на оценке СС риска. При его повышении больным с

АГ помимо проведения антигипертензивной терапии показано проведение и гиполипидемической терапии с определением целевых значений в зависимости от степени его повышения. В реальной клинической практике 80% больных АГ имеют высокий и очень высокий СС риск [45]. При высоком риске рекомендован старт терапии с максимально переносимых доз статинов в качестве препаратов первой линии [32]. При определении показаний к антиромбоцитарной терапии у больных АГ, наряду с первичной или вторичной профилактикой, учитывается индивидуальный СС риск (особенно у больных СД) и риск кровотечений. В настоящее время терапия ацетилсалициловой кислотой (аспирином) рекомендована только для вторичной профилактики у больных АГ, т.к. доказательств его защитного действия для больных артериальной гипертензией в условиях первичной профилактики получено не было (Кокрейновский систематический обзор [46], n = 61 015 пациентов, первичная профилактика (n = 41 695), вторичная профилактика (n = 19 320)). При этом, увеличение количества принимаемых препаратов снижает приверженность пациентов к терапии и увеличивает частоту госпитализаций среди пациентов с ССЗ [47, 48]. Описанные выше причины объясняют возникновение идеи использования препаратов различных фармакологических групп в одной таблетке – полипилл. Использование полипилл отсрочи-

вает развитие ССЗ и неблагоприятных исходов в среднем на 12 лет у мужчин и на 11 лет у женщин, причем не только пациентам с наличием ССЗ или ФР, но и лицам старше определенного возраста, вне зависимости от наличия или отсутствия ФР развития ССЗ (табл. 1) [49].

Впервые концепция полипилла была предложена в 2003 году. В статье, опубликованной в Британском медицинском журнале [49], полипилл определялся как препарат, содержащий 6 компонентов лекарственной терапии ССЗ, непосредственно влияющих на ФР развития ССЗ: уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), АД, агрегации тромбоцитов и содержал в своем составе статин, три АГП разных классов в половине стандартной дозировки (ТД, ББ и ИАПФ), фолиевую кислоту и ацетилсалициловую кислоту (аспирин). В настоящее время существует много вариантов полипилл [50], включающих в свой состав различные комбинации лекарственных средств. В его состав могут входить: ацетилсалициловая кислота в дозе от 75 до 100 мг, ИАПФ или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), статин, диуретик и/или ББ, и/или БКК. При объединении в «полипилл» входящие в состав ЛС сохраняют свою эффективность [51]. В течение нескольких десятилетий проводятся клинические исследования полипилл для первичной и вторичной профилактики ССЗ (таб. 2).

Таблица 1. Ожидаемые результаты у 100 мужчин и 100 женщин без известных сосудистых заболеваний, при начале терапии полипилл в 55 лет. Расчеты основаны на модели Маркова и учитывают другие причины смерти [адаптировано из 49]

Table 1. Expected benefits in 100 men and 100 women without a known vascular disease who start taking the Polypill at age 55. Calculations are based on a Markov model and allow for other causes of death [adapted from 49]

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	N человек *	N лет **	N человек *	N лет **
<65	7	21	3	24
<75	18	16	11	18
<85	30	13	24	14
Любой возраст	36	12	35	11

Примечание/Note: *Количество человек, у которых ИБС, ИМ, ОНМК не развилось или их развитие было отсрочено (Ischaemic heart disease event or stroke avoided or delayed.)

** Среднее количество лет без ИБС, ИМ, ОНМК, добавленное в результате приема «полипилла» (** Average years of life gained without an IHD event or stroke in those who benefit)

Таблица 2. Клинические исследования применения полипилл [адаптировано из 50]

Table 2. Drugs used in CVD [adapted from 50]

Название	Тип исследования	Количество пациентов, чел.	Состав «полипилла»
TIPS-1 (2009), TIPS-2 (2012)	Двойное слепое рандомизированное исследование	2053	Атенолол, гидрохлоротиазид, рамиприл, симвастатин, аспирин
PILL (2011)	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	518	Аспирин, гидрохлоротиазид, лизиноприл, симвастатин
Wald et al. (2012)	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	85	Амлодипин, гидрохлоротиазид, лозартан, симвастатин
UMPIRE (2013)	Рандомизированное открытое исследование с маскированием критериев оценки	2004	Аспирин, лизиноприл, симвастатин, атенолол или гидрохлоротиазид
IMPACT (2014)	Рандомизированное открытое исследование	513	Аспирин, лизиноприл, симвастатин, атенолол или гидрохлоротиазид
FOCUS Phase II (2014)	Рандомизированное открытое контролируемое исследование	695	Аспирин, рамиприл, симвастатин
TEMPUS (2015)	Рандомизированное открытое с маскированием критериев оценки	78	Аспирин, гидрохлоротиазид, лизиноприл, симвастатин
Kanyini GAP (2015)	Рандомизированное открытое исследование	623	Аспирин, лизиноприл, симвастатин, атенолол или гидрохлоротиазид
Munoz D. et al. (2019)	Рандомизированное открытое исследование	303	Аспирин, амлодипин, лозартан, гидрохлоротиазид
PolyIran (2019)	Кластер-рандомизированное исследование	50 000	Аспирин, аторвастатин, гидрохлоротиазид, эналаприл или валсартан

Мета-анализ трех исследований (TIPS-3, NOPE-3 и PolyIran, N=18 162) продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистых исходов на 38% (ИМ на 48%, ОНМК на 41%, реваскуляризации на 46%) для первичной профилактики (полипилл (2 АГП + статин)), для вторичной профилактики (в комбинации присутствовал аспирин) – на 47%. Польза полипилл была продемонстрирована у больных различных подгрупп (разные уровни липидов и АД, пациенты с СД, курение, ожирение), наименьший эффект был отмечен у больных младше 55 лет [52]. Пятилетний показатель NNT (number needed to treat – количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить одно сердечно-сосудистое событие) составил 66 для первичной профилактики и 37 для вторичной. К ограничениям применения полипилл можно отнести его использование у пациентов с лабильными цифрами АД, а также у пациентов, имеющих склонность к гипотонии, ограниченной гибкости дозирования компонентов полипилл. Дозы антигипертензивных препаратов и статинов должны быть адаптированы к степени гипертензии и уровню холестерина ЛПНП каждого пациента, которые могут быть различными у пациентов одной категории ССР. Не существует однозначных рекомендаций по инициации лечения полипилл в качестве стартовой терапии или по смене оптимальной многокомпонентной терапии. Несмотря на кажущуюся легкость в переходе от одной терапии к другой и наличие таблиц, описывающих эквивалентность дозировок различных препаратов внутри одной группы, переход на полипилл может иметь свои трудности, связанные в первую очередь с индивидуальными особенностями того или иного пациента. Некоторыми научными обществами предлагался этапный подход к терапии полипилл: назначение многокомпонентной терапии до достижения опти-

мального фармакологического эффекта, затем переход на полипилл с эквивалентными дозировками входящих в него компонентов, через 3-4 недели оценка эффективности, переносимости и безопасности терапии использования нового препарата и, при необходимости, добавление к полипилл других препаратов, не входящих в состав конкретно используемого полипилл, с целью достижения оптимального антигипертензивного (например, БКК и/или диуретик) или гиполипидемического (например, блокатор всасывания холестерина в кишечнике и/или ингибитор PCSK9 рецепторов) эффекта с последующей оценкой эффективности и безопасности терапии [53]. Опубликованы работы, подвергающие сомнению практичность проверки эффективности комбинации компонентов в отдельных таблицах перед переходом на полипилл [28].

Достоинства терапии «полипилл» очевидны, однако препараты все еще не получили широкого распространения. Несмотря на впечатляющие оптимистичные результаты исследований, все еще остается ряд нерешенных вопросов: точное определение когорты больных, которым может быть осуществлен переход на терапию «полипиллом», отдаленные прогнозы терапии, а также проблема недостаточной эффективности из-за отсутствия широкого выбора дозировок. В настоящее время возможно использование полипилл у больных с АГ и дислипидемией и повышенным риском ССЗ. Полипилл без добавления низких доз аспирина можно использовать для первичной профилактики, с добавлением аспирина – для вторичной профилактики ССЗ. Применение полипилл может значительно повысить эффективность терапии, приверженность пациентов лечению [54] и снизить риск развития ССЗ, ИМ, ОНМК, смертность, частоту госпитализаций и финансовые затраты государства [55].

Список литературы/References:

- Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398:957–980. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1)
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014, 14(4):4–14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>]
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2285–2295. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000378>
- Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, Gaziano T, Wu Y, Mbanya JC, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities. 3rd edition. *Lancet* 2018; 391:1224–1236. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32471-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32471-6)
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–967. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8)
- Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:435–443. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00805-3)
- Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, et al. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177:792–799. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0197>
- Agabiti Rosei E, Muesan, M.L. Evaluation of Cardiac Damage in Hypertension: Echocardiography. In: Mancia EA-RaG, editor. *Assessment of Preclinical Organ Damage in Hypertension*: Springer; 2015. pp. 13–25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15603-3_2
- White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttman CRG, Kaplan RF, Bohannon RW, et al. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation* 2019; 140:1626–1635. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041603>
- Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:553–561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>
- Brunstrom M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178:28–36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009 Mar; 122(3):290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
- Savare L, Rea F, Corrao G, Mancia G. Use of initial and subsequent antihypertensive combination treatment in the last decade: analysis of a large Italian database. *J Hypertens* 2022; 40:1768–1775. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003215>
- Mancia G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res* 2019; 124:1113–1123. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313294>
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* (Dallas, Tex: 1979) 2018; 72:846–853. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11308>
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia 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. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1; 39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019; 16(1):6–31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019; 16(1):6–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>]
- Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, Wurdeman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. *J Hum Hypertens*. 1999; 13:477–483. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000855>
- Kang S, Wu YF, An N, Ren M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clin Ther* 2004; 26:257–270. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(04\)90024-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)90024-0)
- Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med*. 1996; 156:1969–78. <https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440160081011>
- Gerbinio PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64:1279–1283. <https://doi.org/10.2146/ajhp060434>
- Schroeder K, Fahay T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004; 164:722–

732. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.7.722>
24. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.139816>
 25. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM (2018) Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 15(6):e1002584. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002584>
 26. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под редакцией академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005, с.655-677.
 27. [Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of arterial hypertension. In the book: Guide to arterial hypertension. Edited by Acad. E.I. Chazov, prof. I.E. Chazova. M.: Media Medica, 2005, pp. 655-677. (in Russ.)]
 27. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
 - [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., 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>]
 28. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The poly pill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1546–1553. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001390>
 29. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A poly pill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2071-2082. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021>
 30. Patel P, Orduñez P, DiPette D, et al. Improved blood pressure control to reduce cardiovascular disease morbidity and mortality: the standardized hypertension treatment and prevention project. *J Clin Hypertens*. 2016;18(12):1284-1294. <https://doi.org/10.1111/jch.12861>
 31. Sarzani R, Laureti G, Gezzi A, Spannella F, Giulietti F. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022;13. <https://doi.org/10.1177/20406223221102754>
 32. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>
 33. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699-705. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.108769>
 34. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2005; 366: 895–906. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67185-1)
 35. Essa M, Ross JS, Dhruva S et al. Abstract 13591: Utilization and Spending on Fixed-Dose Combination Treatment for Hypertension in Medicare and Medicaid, 2016-2020. *Circulation*. 6 Nov 2023;148:A13591. https://doi.org/10.1161/circ.148.suppl_1.13591
 36. Mahfoud F, Kieble M., Enners S et al. Use of fixed dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. *Clinical Research in Cardiology* (2023) 112:197–202. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-01993-5>
 37. Cicero AFG, Landolfo M, Borghi C. Are monotherapies still valuable to the treatment of hypertension? *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(13):1523-1526. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1770728>
 38. Cho HW, Kang SH, Kim CH. Medication persistence and adherence: A key approach to improve hypertension management. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(14):e17-e19. <https://doi.org/10.1177/2047487320905191>
 39. Shani M, Lustman A, Comaneshter D, Schonmann Y. Associations of Chronic Medication Adherence with Emergency Room Visits and Hospitalizations. *J Gen Intern Med*. 2022;37(5):1060-1064. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06864-9>
 40. Chow CK, Thakkar J, Bennett A, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017;389(10073):1035-1042. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30260-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30260-X)
 41. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10305):1043-1052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X)
 42. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2865>
 - [Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2865. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2865>]
 43. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
 44. Mancia G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept. *J Hypertens Suppl*. 2006;24(2):S17-S24. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220099.12154.c1>
 45. 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. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>
 - [Aksenova AV, Oshepkova EV, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(1):9–17. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>]
 46. Shantsila E, Koziel-Siołkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;7:CD003186. Published 2022 Jul 28. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003186.pub4>
 47. Wakai E, Ikemura K, Kato C, Okuda M. Effect of number of medications and complexity of regimens on medication adherence and blood pressure management in hospitalized patients with hypertension. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252944. Published 2021 Jun 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252944>
 48. Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, Cappuccio FP, George S, Hinton T, Kapil V, Lenart J, Lobo MD, Martin U, Menon M, Nightingale A, Rylance PB, Webb DJ, Dasgupta I. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):1165-1173. PMID: 32371807. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002398>
 49. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% [published correction appears in *BMJ*. 2003 Sep 13;327(7415):586] [published correction appears in *BMJ*. 2006 Sep;60(9):823]. *BMJ*. 2003;326(7404):1419. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419>
 50. Khan AA, Siddiqui SA, Yasmin F, et al. The Era of Poly pills in the Management of Cardiovascular Diseases: Are We There Yet? *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101233. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101233>
 51. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
 52. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-1146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
 53. Coca A, Kreutz R, Manolis AJ, Mancia G. A practical approach to switch from a multiple pill therapeutic strategy to a poly pill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(10):1890-1898. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002464>
 54. Rao S, Jamal Siddiqi T, Khan MS, et al. Association of poly pill therapy with cardiovascular outcomes, mortality, and adherence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;73:48-55. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.01.005>
 55. Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(4):579-587. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002294>



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-15-20
УДК (UDC) 616.12-008.331.1

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертония: сравнение клинико-демографических характеристик пациентов (по данным национального регистра артериальной гипертонии, 2019–2022 гг.)

*Аксенова А.В.¹, Ощепкова Е.В.¹, Горбунова Е.В.², Макаров С.А.², Аксенов Н.Н.³, Мусаева Н.З.¹, Чазова И.Е.¹

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, г. Кемерово 650002, Российская Федерация;

³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», ул. Мясницкая, д. 20, г. Москва 101000, Российская Федерация.

Резюме

Актуальность. Распространённость артериальной гипертонии (АГ) и значительный вклад неконтролируемой АГ в развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений обуславливает необходимость анализа основных факторов, ассоциированных с недостижением целевых значений артериального давления.

Цель: изучить клинико-демографические характеристики пациентов в выборке пациентов с артериальной гипертонией, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения (2019–2022 гг.), сравнить данные больных с неконтролируемой и контролируемой АГ.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинских данных 4543 пациентов (анамнез, клинико-лабораторные данные, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, выполнение реваскуляризации (коронарное шунтирование, транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий). Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ SPSS.

Результаты. Пациенты изучаемой выборки были среднего и пожилого возраста. Не достигали целевых значений артериального давления 51,5% пациентов. Более 90% пациентов изучаемой выборки – пациенты высокого и очень высокого риска. Соотношение групп пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертонией среди пациентов разных возрастов не различались. Среди пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией выявлены более высокие значения холестерина липопротеидов низкой плотности, большая частота (в 1,3 раза) недостижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности <2,6 ммоль/л, наличие ожирения (в 1,3 раза). Значения холестерина липопротеидов низкой плотности выше рекомендуемых имели более 80% пациентов. У пациентов с контролируемой артериальной гипертонией чаще отмечалось наличие ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда и выполнение операций ангиопластики коронарных артерий и коронарного шунтирования в анамнезе.

Выводы. У пациентов с АГ необходим более тщательный контроль факторов сердечно-сосудистого риска, включающий уровень АД и достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности. Ассоциация большей частоты наличия ожирения, сахарного диабета 2 типа и выраженности дислипидемии с неконтролируемой АГ может быть свидетельством меньшей приверженности пациентов как к медикаментозным, так и к немедикаментозным методам лечения. Тогда как наличие ишемической болезни сердца, выполненных оперативных вмешательств на коронарных артериях может служить иллюстрацией к повышению приверженности к терапии при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: Контролируемая артериальная гипертония, неконтролируемая артериальная гипертония, целевые значения артериального давления, холестерин липопротеидов низкой плотности, ожирение, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, регистр АГ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): концептуализация, методология исследования – Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Аксенова А.В.; программное обеспечение, верификация данных, формальный анализ – Аксенов Н.Н.; проведение исследования, ресурсы, администрирование данных – Аксенова А.В., Горбачева Е.В., Макаров С.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е.; подготовка и создание черновика рукописи, визуализация – Аксенова А.В., Мусаева Н.З.; подготовка и создание рукописи и её редактирование – Аксенова А.В., Мусаева Н.З., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е.; руководство исследованием, администрирование проекта – Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Аксенова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: aksonovaannav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8048-4882

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

Горбунова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, отдел хирургии сердца и сосудов, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2327-2637

Макаров Сергей Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий, отдел оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4649-2947

Аксенов Никита Николаевич, студент программы прикладной анализ данных, НИУ «ВШЭ», г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0000-5190-3806

Мусаева Натаван Закировна, ординатор, отдел гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7141-4388

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

Для цитирования: Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Горбунова Е.В., Макаров С.А., Аксенов Н.Н., Мусаева Н.З., Чазова И.Е. Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертония: сравнение клинико-демографических характеристик пациентов (по данным национального регистра артериальной гипертонии, 2019–2022 гг.). Системные гипертензии. 2024;21(1):15–20. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-15-20>

ORIGINAL ARTICLE

Controlled and uncontrolled arterial hypertension: comparison of clinical and demographic characteristics in patients (according to the National Registry of Hypertension, 2019–2022)

*Anna V. Aksenova¹, Elena V. Oshchepkova¹, Elena V. Gorbunova², Sergey A. Makarov², Nikita N. Aksenov³, Natavan Z. Musaeva¹, Irina E. Chazova¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Academician L.S. Barbarash boulevard, building 6, Kemerovo 650002, Russian Federation;

³Higher School of Economics, 20 Myasnitskaya street, Moscow 101000, Russian Federation.

Summary

Relevance. The prevalence of arterial hypertension (AH) and the substantial contribution of uncontrolled hypertension to the development of cardiovascular and cerebrovascular complications requires the analysis of the main factors associated with failure to achieve target blood pressure values.

Aim: to study the clinical and demographic characteristics of patients in a sample of patients with arterial hypertension observed in primary healthcare (2019–2022). To compare data from patients with uncontrolled and controlled hypertension.

Materials and methods. An analysis of medical data of 4543 patients was carried out (history, clinical and laboratory data, concomitant cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, revascularization (coronary bypass grafting, transluminal balloon angioplasty of the coronary arteries). For statistical data processing, the SPSS statistical software package was used.

Results. The patients in the study sample were middle-aged and elderly. 51.5% of patients did not achieve target blood pressure values. More than 90% of patients in the studied sample are high and very high risk patients. The ratio of groups of patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension among patients of different ages did not differ. Higher values of low-density lipoprotein cholesterol, a higher frequency (1,3 times) of failure to achieve target values of low-density lipoprotein cholesterol <2,6 mmol/l, and obesity (1,3 times) were identified in patients with uncontrolled arterial hypertension. More than 80% of patients had low-density lipoprotein cholesterol values higher than recommended. Patients with controlled arterial hypertension were more likely to have coronary heart disease, myocardial infarction and a history of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting.

Conclusions. In hypertensive patients, more careful monitoring of cardiovascular risk factors is required, including blood pressure levels and achieving target LDL cholesterol levels. The association of a higher incidence of obesity, type 2 diabetes mellitus and the severity of dyslipidemia with uncontrolled hypertension may indicate less adherence of patients to both drug and non-drug treatment methods. While the presence of coronary heart disease, surgical interventions performed on the coronary arteries can serve as an illustration of increased adherence to therapy when hypertension is combined with coronary heart disease.

Keywords: Controlled arterial hypertension, uncontrolled arterial hypertension, target blood pressure values, low-density lipoprotein cholesterol, obesity, coronary heart disease, myocardial revascularization, hypertension registry

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

conceptualization, methodology – Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Aksenova A.V.; software, validation, formal analysis – Aksenov N.N.; investigation, data curation, resources – Aksenova A.V., Gorbacheva E.V., Makarov S.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.E.; writing original draft, visualization – Aksenova A.V., Musaeva N.Z.; writing, review and editing – Aksenova A.V., Musaeva N.Z., Oshchepkova E.V., Chazova I.E.; project administration, supervision – Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Chazova I.E.

Conflict of Interest and funding for the article. Author of the article Irina E. Chazova 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 did not declare any other conflicts of interest.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Information about authors:

***Corresponding author: Anna V. Aksenova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: aksenovaannav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8048-4882

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

Elena V. Gorbunova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of cardiac arrhythmias and cardiac pacing, Department of heart and vascular surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2327-2637

Sergey A. Makarov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4649-2947

Nikita N. Aksenov, student of the applied data analysis program, HSE, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0000-5190-3806

Natavan Z. Musaeva, resident, department of hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7141-4388

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

For citation: Anna V. Aksenova, Elena V. Oshchepkova, Elena V. Gorbunova, Sergey A. Makarov, Nikita N. Aksenov, Natavan Z. Musaeva, Irina E. Chazova. Controlled and uncontrolled arterial hypertension: comparison of clinical and demographic characteristics in patients (according to the National Registry of Hypertension, 2019-2022). *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):15-20 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-15-20>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 21.02.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 01.03.2024

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и преждевременной смерти в мире [1]. Несмотря на десятилетия реализации программ по повышению информированности пациентов и образованию врачей по вопросам профилактики, и лечения АГ, создание клинических рекомендаций (КР) и наличие эффективных антигипертензивных препаратов (АГП), показатели контроля артериального давления (АД) остаются неудовлетворительными [2,3]. Анализ факторов, ассоциированных с недостижением целевых значений АД, позволит улучшить контроль АГ и, соответственно, прогноз пациентов. В настоящее время сохраняется высокое бремя АГ как для здравоохранения, так и для общества в целом, что подчеркивает необходимость анализа возможности повышения эффективности лечения и разработки новых стратегий [4].

Цель исследования – изучить клинико-демографическую характеристику пациентов с АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения, сравнить данные пациентов с неконтролируемой АГ и контролируемой АГ.

Материалы и методы

Проведен анализ демографических и медицинских данных пациентов, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях ряда регионов нашей страны с 2019 г. до 2022 г. Детальная характеристика национального реги-

стра АГ была описана ранее [5,6]. Выборка составила 4543 пациентов с АГ старше 18 лет. Значения офисного измерения АД <140/90 мм рт. ст. считались целевыми значениями АД. Анализировались данные анамнеза пациентов, клинико-лабораторных исследований; наличие ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда в анамнезе), сахарного диабета, поражения почек, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК). Учитывались также перенесенные коронарное шунтирование (КШ) и транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий (ТБКА). Степень сердечно-сосудистого риска (ССР) пациентов определялась по шкале ССР [7,8]. Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ SPSS. Для анализа таблиц сопряженности $n \times m$, где ($n > 2$, $m > 2$) использовался критерий χ^2 Пирсона. Для таблиц 2×2 применялся точный критерий Фишера. Для категориальных переменных p -значения приводятся для критерия χ^2 Пирсона, для непрерывных – критерия Манна-Уитни. Сравнение между исследуемыми группами проводилось путем сравнения частот в соответствующих категориях.

Результаты

Исследуемая выборка пациентов АГ была разделена на две группы в зависимости от достижения целевого АД: у 2204 пациентов (48,5%) уровень АД составил <140/90 мм рт. ст. и у 2339 пациентов (51,5%) – $\geq 140/90$ мм рт. ст.). Медиана возраста пациентов с достижением целевого АД и с недости-

жением (контролируемая и неконтролируемая АГ соответственно) значимо не различалась и составила 66 [59;72] и 66 [60;73] лет. Распределение по возрастным категориям внутри каждой из групп было также сравнимым, большая часть была представлена пациентами в возрасте 40-65 лет (48,3% и 45,4%) и 66-79 лет (40% и 43,1%). Каждый десятый пациент был старше 80 лет (рис. 1). Медиана АД, измеренного в медицинских учреждениях (АД кл.), составила в сравниваемых группах: для систолического АД (САД) 125 [120;130] мм рт. ст. и 155 [140;160]; диастолического (ДАД) – 80 [70;80] и 90 [80;100] мм рт. ст. Частота сердечных сокращений была статистически значимо выше у пациентов с неконтролируемой АГ (74 [68;84] и 70 [65;78] уд./мин). Более половины пациентов проживало в городских условиях (табл. 1).

Подавляющее большинство пациентов (>90%) были высокого и очень высокого ССР, как в группе с контролируемой, так и неконтролируемой АГ, однако среди пациентов с контролируемой АГ на 2,3% больше пациентов очень высокого ССР, чем среди пациентов с неконтролируемой АГ, $p=0,0000$ (рис. 2). Отмечена высокая распространенность ФР, ССЗ, сахарного диабета 2 типа, заболеваний почек. Такие факторы ССР и признаки поражения органов-мишеней, как повышение уровня общего холестерина (ОХС) более 4,9 ммоль/л, отягощенный семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, ожирение, снижение скорости

клубочковой фильтрации почек менее 60 мл/мин/1,73 м² (по данным калькулятора СКД-EPI) имеет каждый третий пациент с АГ, повышение триглицеридов (ТГ) более 3 ммоль/л каждый шестой. Диагноз ИБС поставлен 80% пациентов с АГ, ХСН – более 90%, фибрилляции предсердий – более 30%, сахарного диабета 2 типа – более 20%. Обращает на себя внимание недостижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). У пациентов высокого и очень высокого риска (более 90% изучаемой выборки пациентов) уровень ЛПНП должен быть менее 1,8 ммоль/л (а у пациентов очень высокого риска менее 1,4 ммоль/л) [9], однако около 80% пациентов имеют уровень ЛПНП >1,8 ммоль/л.

Пациенты с неконтролируемой АГ реже имели семейный анамнез ИБС (27,9% против 31,7% ($p=0,0480$) у пациентов неконтролируемой и контролируемой АГ соответственно), диагноз ИБС – 79,2% против 83,2% ($p=0,0008$), им реже выполнялись операции ТБКА (22,9% против 26,4% ($p=0,0065$)) и КШ (1,3% против 4,2% ($p=0,0000$)) при одинаковой частоте выполнения диагностических коронароангиографий (24,1% против 23,3% ($p=0,5$)). Диагноз инфаркта миокарда реже был у пациентов с неконтролируемой АГ: ИМ, подтвержденный данными ЭКГ – 12,0% против 18,2% ($p=0,0000$), ИМ без подтверждения ЭКГ (по данным только медицинской документации) – 28,1%

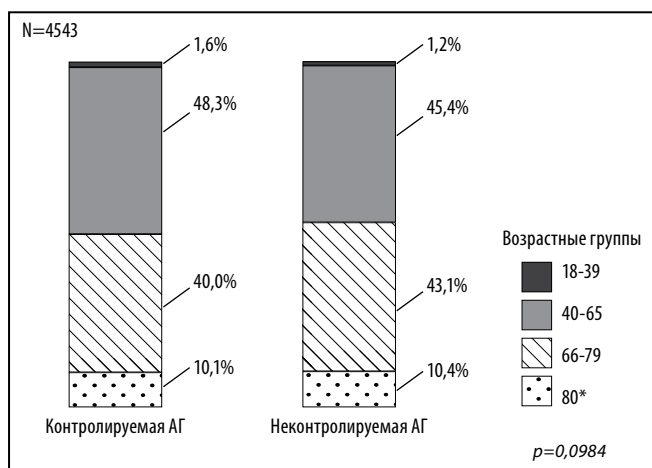


Рисунок 1. Соотношение возрастных групп среди пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, n=4543 [составлено авторами]

Figure 1. The ratio of age groups among patients with controlled and uncontrolled hypertension, n=4543 [compiled by the authors]

Примечание/Note: АГ – артериальная гипертензия (АН – arterial hypertension)

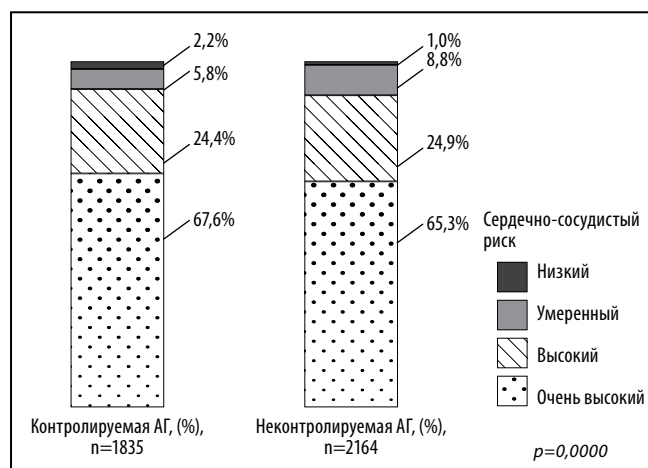


Рисунок 2. Сердечно-сосудистый риск у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, n=3999 [составлено авторами]

Figure 2. Cardiovascular risk in patients with controlled and uncontrolled hypertension, n=3999 (compiled by the authors)

Примечание/Note: АГ – артериальная гипертензия (АН – arterial hypertension)

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, n=4543 [составлено авторами]

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with controlled and uncontrolled hypertension, n=4543 [compiled by the authors]

Показатель	Контролируемая АГ, n=2339	Неконтролируемая АГ, n=2204	p
САД, мм рт. ст.	125 [120; 130]	155 [140; 160]	0,0000
ДАД, мм рт. ст.	80 [70;80]	90 [80;100]	0,0000
ЧСС, уд/мин	70 [65;78]	74[68;84]	0,0000
Мужской пол, %	55,2	51,8	0,0217
Возраст, лет	66 [59;72]	66 [60;73]	0,0648
Место жительства – город	55,5	57,2	0,2698

Примечание/Note: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей; % пациентов (median and interquartile range (IQR), percentage of patients).

против 38,8% (p=0,0000). У пациентов с неконтролируемой АГ также выше значения ЛПНП (2,4 [1,9;3,1] против 2,1 [1,8;2,8] (p=0,0000)), чаще не достигаются целевые значения. Так, ЛПНП >2,6 отмечается у 44,3% пациентов с неконтролируемой АГ против 34,2% у пациентов с контролируемой АГ (p=0,0000), ЛПНП >1,8 ммоль/л (82,4% против 79,2% (p=0,0000)). Пациенты с неконтролируемой АГ на 30% чаще страдают ожирением (44,3% против 34,2% (p=0,0000)), на 37% чаще имеют сахарный диабет 2 типа (24,6% против 18% (p=0,0000)).

Настоящий анализ данных регистра АГ не позволяет в полной мере выявить причинно-следственные связи результатов, делая основной акцент на описании полученных данных. Тем не менее, полученные результаты позволяют сделать ряд предположений и выводов.

Пациенты изучаемой выборки в основном представлены пациентами среднего и пожилого возраста. Интересно, что в исследовании SPRINT с недостижением целевых значений АД ассоциировались старший возраст, наличие хронической болезни почек и большее количество прини-

Таблица 2. Факторы сердечно-сосудистого риска, диагностированные сердечно-сосудистые и почечные заболевания, сахарный диабет сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные состояния у пациентов контролируемой (n=2339) и неконтролируемой АГ (n=2204) [составлено авторами]

Table 2. Cardiovascular risk factors, diagnosed cardiovascular and renal diseases, diabetes mellitus, concomitant cardiovascular diseases and associated conditions in patients with controlled (n=2339) and uncontrolled hypertension (n=2204) [compiled by the authors]

	Контролируемая АГ	Неконтролируемая АГ	p
Факторы риска ССЗ, поражение органов-мишеней, сахарный диабет 1 и 2 типа			
Отягощенная наследственность по АГ, %, n=1324, n=1137	37,5%	35,9%	0,4200
Отягощенная наследственность по ИБС, %, (n=1317, n=1146)	31,7%	27,9%	0,0480
ТГ, ммоль/л, (n=1407, n=1985)	2,0 [1,8;2,5]	2,0 [1,8;2,7]	0,0052
ОХС, ммоль/л, (n=2029, n=2184)	4,3 [3,6;5,0]	4,3 [3,6;5,2]	0,0418
ОХС >4,9 ммоль/л, (n=2186, n=4215)	36,4%	34,7%	0,2633
ТГ >3, ммоль/л, (n=1870, n=3236)	15,1%	17,1%	0,1445
ЛПНП, ммоль/л, (n=1816, n=1985)	2,1 [1,8;2,8]	2,4 [1,9;3,1]	0,0000
ЛПНП >3 ммоль/л, (n=1820, n=1986)	22,6%	29,4%	0,0000
ЛПНП >2,6 ммоль/л, (n=1820, n=1986)	34,2%	44,3%	0,0000
ЛПНП >1,8 ммоль/л, (n=1820, n=1986)	79,2%	82,4%	0,0154
Ожирение, %, (n=1636, n=1402)	34,0%	43,0%	0,0000
Глюкоза, ммоль/л, (n=2085, n=2260)	5,0 [4,6;5,6]	5,1 [4,5;5,9]	0,0139
Диабет 2 типа, %, (n=2339, n=2204)	18,0%	24,6%	0,0000
Диабет 1 типа, %, (n=2339, n=2204)	0,1%	0,1%	1,0000
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (n=2011, n=2189)	71,6 [56,4; 86,8]	70,6 [56; 86,2]	0,3704
Частота СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , (n=2011, n=2189)	30,7%	31,2%	0,7252
Цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания и вмешательства			
Коронароангиография в анамнезе, %, (n=2204, n=2339)	23,3%	24,1%	0,5522
ИБС, %, (n=2339, n=2204)	83,2%	79,2%	0,0008
ТБКА в анамнезе, %, (n=2339, n=2204)	26,4%	22,9%	0,0065
КШ в анамнезе, %, (n=2339, n=2204)	4,2%	1,3%	0,0000
ИМ в анамнезе, %, (n=2339, n=2204)	38,8%	28,1%	0,0000
ИМ в анамнезе, подтвержденный ЭКГ, %, (n=2339, n=2204)	18,2%	12,0%	0,0000
Вазоренальная АГ, %, (n=2339, n=2204)	0,1%	0,2%	1,0000
ОНМК в анамнезе, %, (n=2339, n=2204)	6,0%	4,8%	0,0844
ТИА в анамнезе, %, (n=2339, n=2204)	0,8%	0,4%	0,1262
Атеросклероз периферических артерий, %, (n=2339, n=2204)	26,9%	29,0%	0,1187
Порок аортального клапана сердца, %, (n=2339, n=2204)	11,0%	12,6%	0,1077
Порок митрального клапана, %, (n=2339, n=2204)	10,5%	9,2%	0,1587
Порок трикуспидального клапана, %, (n=2339, n=2204)	7,5%	5,8%	0,0234
Оперативное вмешательство по коррекции клапанной патологии, %, (n=2204, n=2339)	1,5%	0,4%	0,0006
Фибрилляция предсердий (по данным анамнеза и данным ЭКГ), %, (n=2204, n=2339)	34,4%	33,1%	0,3871
ХСН, %, (n=2204, n=2339)	98,1%	98,7%	0,1184
Бивентрикулярная стимуляция, %, (n=1324, n=1137)	1,5%	1,1%	0,2010
Имплантирование кардиовертера-дефибриллятора, %, (n=1324, n=1137)	1,5%	1,0%	0,1563

Примечание/Note: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей; % пациентов (median and interquartile range (IQR), percentage of patients).

АГ – артериальная гипертония (АН – arterial hypertension), ИБС – ишемическая болезнь сердца (CAD – Coronary artery disease), ИМ – инфаркт миокарда (MI – myocardial infarction), КШ – коронарное шунтирование (CABG – coronary artery bypass grafting), ЛПНП – липопротеины низкой плотности (LDL – low-density lipoprotein), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (stroke – acute cerebrovascular accident), ОХС – общий холестерин (TC – total cholesterol), СКФ – скорость клубочковой фильтрации (GFR – glomerular filtration rate), ТБКА – транлюминальная баллонная коронарная ангиопластика (PTCA – Percutaneous transluminal coronary angioplasty), ТГ – триглицериды (TG – triglycerides), ТИА – транзиторная ишемическая атака (TIA – transient ischemic attack), ХСН – хроническая сердечная недостаточность (CHF – chronic heart failure), ЭКГ – электрокардиограмма (ECG – electrocardiogram).

маемых антигипертензивных препаратов [10], тогда как в данном исследовании не было отмечено изменения доли пациентов с неконтролируемой АГ в зависимости от этих параметров. Соотношение групп пациентов контролируемой и неконтролируемой АГ среди пациентов разного возраста, как и соотношение возрастных групп среди пациентов контролируемой и неконтролируемой АГ, статистически значимо не различались. Высокий процент недостижения целевых значений артериального давления уже в молодом и среднем возрастах при доказанной прямой зависимости заболеваемости ИМ от уровня АД [11] свидетельствует о необходимости более тщательного контроля достижения целевых значений АД для профилактики развития ССО. Ряд исследований демонстрирует, что избыточный вес или ожирение приводят к повышению АД и развитию гипертонии. По оценкам Фрамингемского исследования сердца, избыточный вес/ожирение являются причиной 26% случаев гипертонии у мужчин и 28% у женщин [12], при этом результаты исследования SPRINT продемонстрировали больший процент контролируемой АГ у пациентов с избыточным весом/ожирением, приемом статинов [13]. Столь неожиданные выводы могут быть объяснены повышенным вниманием к изменению образа жизни у участников, страдающих ожирением (аэробная физическая активность, ограничение калорий, потеря веса, коррекция обструктивного апноэ во сне), благоприятно повлиявшим на контроль артериальной гипертонии в данном исследовании [13]. Среди пациентов с неконтролируемой АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения, были выявлены более высокие значения ЛПНП, большая частота (в 1,3 раза) недостижения значений ЛПНП <2,6 ммоль/л, наличия ожирения (в 1,3 раза). Потенцирование влияния каждого из этих факторов на риск развития ИМ [14] и ССО тем более подчеркивает недостаточность контроля модифицируемых факторов риска, особенно у пациентов с неконтролируемой АГ. В последние годы изменяется «характерный профиль» пациента с АГ, па-

циенты становятся старше, увеличивается количество сопутствующих заболеваний [15]. Более 90% пациентов изучаемой выборки – пациенты высокого и очень высокого риска. Значения ЛПНП выше рекомендуемых более чем у 80% пациентов. Необходимо привлечение внимания к проблеме адекватного контроля дислипидемии у пациентов АГ высокого и очень высокого ССР и назначения достаточных доз препаратов. Ассоциация большей частоты контроля АД у пациентов, более отягощенных наличием ИБС, с большей частотой выполненных вмешательств ТБКА и КШ может быть объяснена повышением приверженности терапии и/или более жестким контролем факторов риска у пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф, что подчеркивает необходимость усиления не только вторичной, но и первичной профилактики ССЗ. С другой стороны, более низкие значения АД могут быть обусловлены изменением гемодинамики после перенесенного инфаркта миокарда.

Заключение

Ассоциация большей частоты ожирения, сахарного диабета 2 типа и выраженности дислипидемии с неконтролируемой АГ может быть свидетельством меньшей приверженности пациентов как к медикаментозным, так и к немедикаментозным методам лечения. У пациентов АГ необходим более тщательный контроль факторов ССР. Для пациентов с гипертонией и практикующих врачей осведомленность о факторах, ассоциированных с неспособностью достичь целевых показателей АД, может служить основой для принятия клинических решений, способствовать индивидуальному подходу к лечению. Более того, признание того, что определенные группы населения, включая пациентов пожилого возраста, отягощенных сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, не менее способны достичь целевых значений АД, чем пациенты более молодого возраста, может стать важной опорной точкой в клинической практике.

Список литературы/References:

- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA.* 2020;324(12):1190-1200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14545>
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14> [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., 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>]
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet.* 2014;383(9932):1899-1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)
- Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертонии в первичном звене здравоохранения. Государство и медицина. Атмосфера. 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* 2006;3:43-44.]
- 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 гипертонией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ 2014;1:0202. <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0202> [Oshchepkova E.V., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Dmitriev V.A., Popova Yu.V., Volkova E.N. Key data elements and definitions of the Russian registry of patients with arterial hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure. *Cardio-IT* 2014;1:0202. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0202>]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертонии. 2019;16(1):6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179> [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. On behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>]
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В. и соавт. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/ Национального Общества По Изучению Атеросклероза (НОА, РОССИЯ) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;(2):6-29. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29> [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, RUSSIA) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian heart journal.* 2020;(2):6-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>]
- Wang KM, Stedman MR, Chertow GM, Chang TI. Factors Associated With Failure to Achieve the Intensive Blood Pressure Target in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Hypertension.* 2020;76(6):1725-1733. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16155>
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in *Lancet.* 2003 Mar 22;361(9362):1060]. *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)
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1867-1872. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1867>
- Fatani n, Dixon D, Van Tassel B, et al. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Mar;77(10):1290-1299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.014>
- Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 1994;7(7 Pt 2):75-125. <https://doi.org/10.1093/ajh/7.7.75>
- Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертонией в реальной клинической практике в 2010-2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертонии). *Терапевтический архив.* 2022;94(1):9-17. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318> [Aksenova AV, Oschepkova E.V., Chazova I.E. Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010-2020 (according to the national register of hypertension). *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2022;94(1):9-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>]



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-21-28
УДК (UDC) 616.13+616.9

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Основные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека: что достигнуто и что еще предстоит достичь?

*Читанова В.Л.¹, Валиева З.С.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

¹ФГБУ «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

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), характеризуется высокой заболеваемостью и является значимой угрозой для здоровья человечества, повышая общемировую смертность. Число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, по результатам Объединённой программы Организации Объединённых Наций по вирусу иммунодефицита человека/синдрому приобретенного иммунного дефицита человека (ЮНЭЙДС) в 2022 году составило 39 млн. (33,1–45,7 млн) человек. По мере внедрения в клиническую практику высокоэффективной антиретровирусной терапии (ВАРТ) и, как следствие, увеличения продолжительности жизни у данной когорты пациентов, на передний план стали выходить ВИЧ-ассоциированные осложнения, среди которых наиболее суровым является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), характеризующаяся прогрессирующим увеличением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, приводящее к развитию правожелудочковой недостаточности. Впоследствии стало очевидным, что данная патология может встречаться на всех стадиях ВИЧ-инфекции и, по всей видимости, не имеет четкой связи со степенью иммунодефицита, а также является независимым предиктором летального исхода у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, в связи с чем требует к себе отдельного, пристального внимания.

В статье проведен обзор, охватывающий основные вопросы патофизиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ), акцентируя внимание на проблемах, встречающихся на каждом из этапов.

Также в данном обзоре рассматриваются современные аспекты, направленные на изучение ЛАГ у пациентов с ВИЧ, включая новые экспериментальные методы медикаментозного лечения, учитывающие взаимодействие различных схем ВАРТ с ЛАГ-специфическими препаратами.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, вирус иммунодефицита человека, легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека, патогенез, диагностика, ЛАГ-специфические препараты, антиретровирусные препараты

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Читанова В.Л. – концептуализация, написание рукописи, визуализация данных; Валиева З.С. – концептуализация, методология, редактирование рукописи; Мартынюк Т.В. – концептуализация, редактирование рукописи, ресурсы, руководство исследованием.

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Читанова Виктория Львовна, врач-кардиолог, Институт клинической кардиологии им. 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: chitanava.vika@mail.ru, ORCID: 0009-0000-2780-420X

Валиева Зарина Солтановна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8937-179

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор, кафедра кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

Для цитирования: Читанова В.Л., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Основные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека: что достигнуто и что еще предстоит достичь? Системные гипертензии. 2024;21(1):21-28. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-21-28>

REVIEW

Basic aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection: what has been achieved and what remains to be achieved?

*Viktoria L. Chitanava¹, Zarina S. Valieva¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

¹A.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;

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

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is characterized by high morbidity and is a significant threat to human health, increasing global mortality. The number of people living with HIV infection is estimated by the United Nations Joint Program on Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome (UNAIDS) to be 39 million (33.1–45.7 million) in 2022. With the introduction of highly effective antiretroviral therapy (cART) into clinical practice and the resulting increase in life expectancy in this cohort of patients, HIV-associated complications have come to the forefront, among which the most severe is pulmonary arterial hypertension (PAH), characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure, leading to the development of right ventricular failure. Subsequently, it became evident that this pathology can occur at all stages of HIV infection and, apparently, has no clear relationship with the degree of immunodeficiency, and is an independent predictor of mortality in patients with LAH-HIV, and therefore requires separate, close attention. This article provides an overview covering the basic pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of HIV-associated LAH (LAH-HIV), emphasizing the challenges encountered at each stage. The review also considers current aspects aimed at studying LAH in patients with HIV, including new experimental drug therapies that take into account the interaction of different regimens with LAH-specific drugs.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, human immunodeficiency virus, pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus, pathogenesis, diagnosis, PAH-specific drugs, antiretroviral drugs

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. CRediT author statement: Viktoria L. Chitanava – conceptualization, writing-review, visualization; Zarina S. Valieva – conceptualization, methodology, editing; Tamila V. Martynyuk – conceptualization, conceptualization, resources, supervision.

Conflict of Interest and funding for the article. The author of the article Tamila V. Martynyuk is the member of the editorial board of the Journal "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 did not declare any other conflicts of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

Information about authors:

***Corresponding author: Viktoria L. Chitanava**, cardiologist, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, st. Academician Chazova, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: chitanava.vika@mail.ru, ORCID: 0009-0000-2780-420X

Zarina S. Valieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8937-1796

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology; professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

For citation: Viktoria L. Chitanava, Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk. Basic aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection: what has been achieved and what remains to be achieved? *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):21-28 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-21-28>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 26.01.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 06.03.2024

Введение

В структуре легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), тяжелого жизнеугрожающего заболевания, выделяются ассоциированные формы, одной из которых является ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ) [1,2].

Раннее выявление ЛАГ, обоснованный подход к поиску причины ее развития, правильная постановка диагноза и своевременное назначение ЛАГ-специфической терапии, в комбинации с антиретровирусными препаратами, являются фундаментом прогноза и качества жизни у данной категории пациентов.

Эпидемиология

Частота встречаемости ЛАГ-ВИЧ среди всех форм ЛАГ по данным Национального регистра, включавшего в себя 470 пациентов, наблюдавшихся в течение шести лет, составила 0,4% [21]. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией ЛАГ развивается в 0,5% случаев, являясь при этом независимым фактором риска смертности. Стоит отметить, что фактическая распространенность ЛАГ-ВИЧ может быть выше, поскольку в большинство опубликованных исследований по оценке ЛАГ-ВИЧ не включались бессимптомные пациенты [9, 22]. Isasti G. и соавторы подтвердили мнение о недооценке распространенности ЛАГ в исследовании 196 ВИЧ-инфицированных лиц, у которых отсутствовали респираторные или кардиологические жалобы. Также было продемонстрировано, что у 2,6% пациентов имелись признаки ЛАГ, а у 6,1% – систолическая дисфункция правого желудочка по данным эхокардиографии [32,33]. Кроме того, Quezada M. и соавторы, оценивая методом доплеровской эхокардиографии систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у 393 пациентов с ВИЧ-инфекцией, показали, что у 9,9% пациентов отмечалось повышение СДЛА более 35 мм рт. ст. (рис. 1) [34].

Регистр REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management), включавший 2525 больных

с ЛАГ, продемонстрировал, что среди ассоциированных форм ЛАГ (50,7% от общего числа больных), доля пациентов с ЛАГ-ВИЧ составила 4,0% (рис. 2) [35].

Стоит отметить, что эпидемиологические данные могут быть различными в развивающихся странах. Так, например, в эхокардиографическом исследовании, проведенном в Буркина-Фасо (Западная Африка), распространенность ЛАГ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 5% [24]. Во французском национальном регистре из 674 больных с ЛАГ доля пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 6% [35].

Средний возраст пациентов с ЛАГ-ВИЧ составляет 33 года. Соотношение мужчин и женщин достигает примерно 1,5:1. Данная пропорция отличается от таковой у неинфицированных пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ), у которых соотношение женщин/мужчин составляет 1,7:1. Этот результат также может отражать более высокую частоту ВИЧ-инфекции среди пациентов мужского пола. Однако в исследовании HIV-HEART [22] было высказано обратное предположение: преобладание женщин среди пациентов с ЛАГ-ВИЧ 1,4:1 [9].

Патогенез

Патогенез ЛАГ при ВИЧ-инфекции до конца не ясен и требует дальнейшего изучения. В настоящее время научные данные свидетельствуют о том, что вирус иммунодефицита человека напрямую не поражает легочные сосудистые или эндотелиальные клетки. Однако, имеется большая вероятность, что ВИЧ-ассоциированные белки играют роль в эндотелиальной дисфункции [5,12]. Так, например, высвобождение эндотелина-1, мощного сосудосуживающего пептида, из макрофагов и эндотелиальных клеток может стимулировать оболочечным гликопротеином gp120. В одном из недавних исследований [13] было обнаружено, что gp120 дифференцированно влияет на экспрессию генов в эндотелиальных клетках сосудов в зависимости от подтипа группы М ВИЧ-1. Однако как такое различие может сказаться на выраженности ВИЧ-осложнений, требует большего изучения.

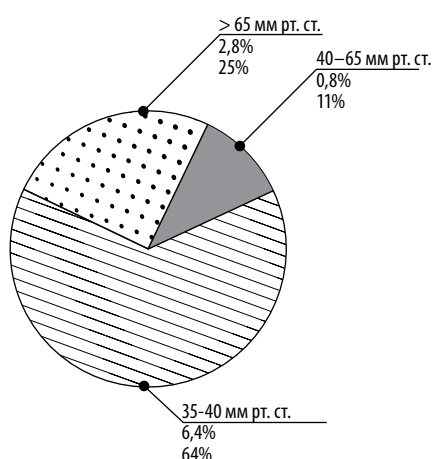


Рисунок 1. Уровень повышения систолического давления в легочной артерии среди пациентов с ВИЧ-инфекцией по данным исследования M. Quezada и соавторов [34]

Figure 1. Level of systolic pulmonary artery pressure elevation among patients with HIV infection according to the study by Quezada M. et al [34]

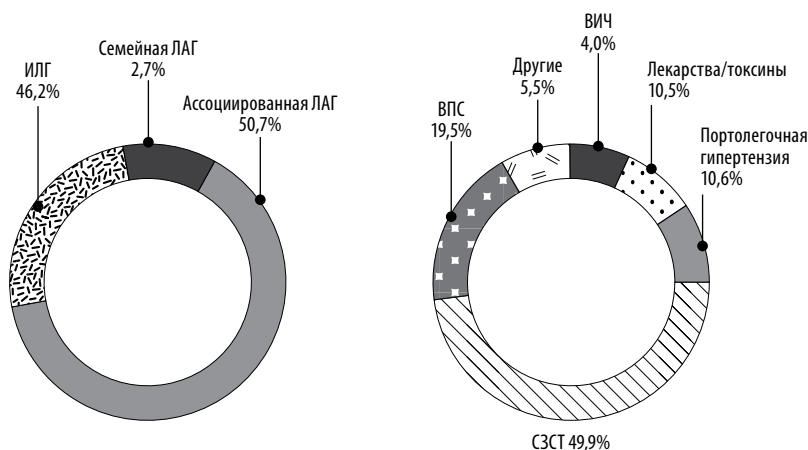


Рисунок 2. Этиология легочной артериальной гипертензии по данным регистра REVEAL [35]

Figure 2. Etiology of pulmonary arterial hypertension according to REVEAL registry data [35]

Примечание/ Note: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека (HIV – human immunodeficiency virus), ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия (IPH – idiopathic pulmonary hypertension), ЛАГ – легочная артериальная гипертензия (PAH – pulmonary arterial hypertension), ЛВОБ – легочная вено-окклюзионная болезнь (PVOD – pulmonary veno-occlusive disease), ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз (PCH – pulmonary capillary hemangiomatosis), СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани (CTD – systemic connective tissue diseases).

Белок Tat, секретируемый ВИЧ-инфицированными клетками, стимулирует высвобождение активных форм кислорода, которые в свою очередь способствуют прогрессированию ЛАГ [4-7].

Белок Nef способен вызывать пролиферацию и апоптоз эндотелиальных клеток легких, что в конечном итоге приводит к развитию тяжелых комплексных поражений и ремоделированию легочных сосудов [3,4].

В связи с тем, что лишь у небольшого числа пациентов с ВИЧ развивается ЛАГ, существует гипотеза о возможной идиосинкразической предрасположенности к развитию сосудистых заболеваний у данной категории больных, определяющаяся аллелями HLA-DR6 и HLA-DR53 [10]. Важную роль также играют и дополнительные факторы риска возникновения ЛАГ-ВИЧ, а именно: воздействие лекарств, токсинов, хронический гепатит В или С, внутривенное введение наркотических средств, наличие коинфекции [4].

Прицельное внимание в изучении факторов риска ЛАГ среди ВИЧ-инфицированных пациентов было уделено внутривенному введению наркотических препаратов, продемонстрировавшее высокий риск развития ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией [34]:

- Nimelman R.B. и соавторы продемонстрировали, что из шести ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых было выявлено повышение СДЛА более 30 мм рт. ст., трое принимали наркотические препараты внутривенно.
- В ретроспективном французском исследовании пациентов с ЛАГ-ВИЧ было обнаружено, что 57% больных использовали инъекционные наркотики.
- Среди 0,5% случаев ЛАГ-ВИЧ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, описанных в систематическом обзоре 180 случаев, у 49% внутривенное употребление наркотиков являлось основным фактором риска развития ЛАГ-ВИЧ.
- В одноцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Испании на 18 пациентах с ЛАГ-ВИЧ, было показано, что использование внутривенных наркотических средств являлось основным фактором риска у 77,8% пациентов с ЛАГ-ВИЧ II-IV функционального класса.
- В многоцентровом исследовании SUN среди ВИЧ-пациентов, находившихся на терапии ВАПТ, у 57% отмечалось повышение СДЛА более 30 мм рт. ст., среди них

30% принимали кокаин, героин или метамфетамин, а еще 30%, как сообщалось, страдали зависимостью от марихуаны.

- Поперечное исследование, проведенное в Тегеране, показало, что ЛАГ-ВИЧ встречается у 3% от общего числа ВИЧ-инфицированных пациентов, среди которых 50% принимали внутривенные инъекционные наркотики.

Влияние коинфекций на развитие ЛАГ-ВИЧ также остаётся достаточно значимым. К наиболее часто встречающимся коинфекциям у данной категории больных относятся: хронические гепатиты В и С, пневмоцистная пневмония, бактериальная пневмония, а также шистосомоз (в неразвитых странах) [39].

У ВИЧ-инфицированных пациентов активируются как врождённая, так и адаптивная иммунная система, поэтому низкий уровень устойчивого иммуновоспалительного состояния сохраняется в течение многих лет даже при контролируемой вирусной нагрузке [34].

Частота активированных Т-клеток, воспалительных цитокинов и моноцитов выше у пациентов с ВИЧ по сравнению со здоровыми людьми. Даже незначительное увеличение этих воспалительных биомаркеров приводит к значительному устойчивому увеличению риска заболеваемости, связанной с неинфекционными заболеваниями. Spikes L. и соавторы сообщили о периваскулярном воспалении вблизи облитерированных поражений легочных сосудов у макак, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян, наряду с увеличением моноцитарного хемотаксического протеина-1(МСР-1) и интерлейкина 8 (IL-8) в плазме этих макак. Даже у ВИЧ-пациентов с нормальным количеством CD4-клеток повышенная выработка провоспалительных цитокинов, таких как интерферон гамма (IFN-γ), может изменить функцию иммунных клеток [34].

Внеклеточные везикулы, высвобождаемые ВИЧ-инфицированными макрофагами, происходящими из моноцитов, усиливают повреждение эндотелия легочных сосудов и пролиферацию гладких мышц, что приводит к развитию сердечно-сосудистой дисфункции. В плазме пациентов с ЛАГ-ВИЧ было зарегистрировано большое количество трансформирующего фактора роста (TGF-β) – связанных внеклеточных везикул по сравнению с неинфицированными пациентами и пациентами с ВИЧ без ЛАГ [34].

Итак, патогенез развития ЛАГ при ВИЧ-инфекции, ве-

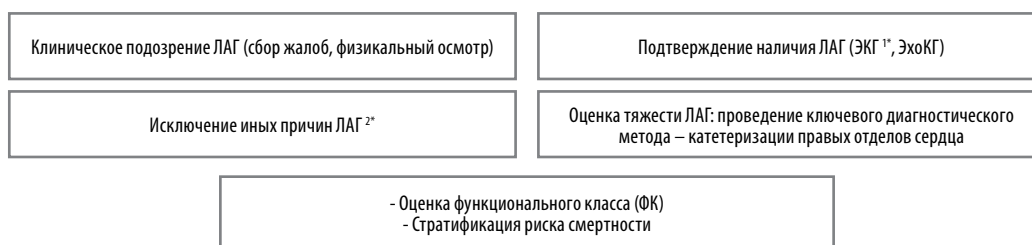


Рисунок 3. Диагностика ЛАГ [8,14,23]

Figure 3. Diagnosis of PAH [8,14,23]

Примечание: 1*. Отсутствие признаков на ЭКГ не исключает наличия ЛАГ. 2*. Исключение иных причин включает в себя проведение всех необходимых для этого исследований (лабораторные анализы, тестирование функции легких (PFT) и газов артериальной крови, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, компьютерная томография легких, магнитно-резонансная томография сердца, вентилиционно-перфузионная скintiграфия, ангиопульмонография).

Note: 1*. The absence of signs on the ECG does not exclude the presence of PAH. 2*. Exclusion of other causes includes conducting all necessary studies (laboratory tests, pulmonary function testing (PFT) and arterial blood gases, chest X-ray, ultrasound examination of internal organs, computed tomography of the lungs, magnetic resonance imaging of the heart, ventilation-perfusion scintiography, angiopulmonography).

роятней всего, носит многофакторный характер, что имеет огромное значение в выборе подходов к лечению и должно непременно учитываться в будущих клинических исследованиях.

Гистологически ЛАГ-ВИЧ характеризуется пролиферативной васкулопатией с фиброзом интимы и развитием плексиформных поражений, сходных с патологией, наблюдаемой при идиопатической легочной гипертензии [4].

Диагностика

Симптомы ВИЧ-ассоциированной ЛАГ идентичны симптомам ИЛГ. Первым проявлением зачастую является одышка, коррелирующая с течением ЛАГ. На поздних стадиях возможно развитие симптомокомплекса правожелудочковой недостаточности [9]. В обзоре 131 случая ЛАГ-ВИЧ Mehta N.J. и соавторы [10] показали, что прогрессирующая одышка являлась наиболее частым симптомом (85% случаев), за ней следовали отёки стоп (30%), непродуктивный кашель (19%), утомляемость (13%), обмороки или предобморочные состояния (12%) и боль в груди (7%) [8].

Обычно между проявлением симптомов и диагностикой ЛАГ-ВИЧ проходит около 6 месяцев. Этот период короче, чем при ИЛГ, при которой он составляет в среднем 2,5 года. Одним из вероятных объяснений подобной разницы может послужить тот факт, что за ВИЧ-инфицированными пациентами от момента постановки диагноза ведется тщательное наблюдение. Однако нельзя исключить и более агрессивный тип течения ЛАГ у ВИЧ-инфицированных больных [8].

Диагностический поиск ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет тот же принцип, что и при ИЛГ (рис. 2). Важно подчеркнуть, что наличие ВИЧ-инфекции не является единственной возможной причиной формирования ЛАГ у данной группы пациентов. При ее выявлении необходимо исключить всевозможные иные состояния, приводящие к развитию ЛАГ (рис. 3) [8,14,23].

Во всех случаях обнаружения повышения СДЛА по данным эхокардиографического исследования строго обязательным является проведение катетеризации правых отделов сердца с целью измерения основных гемодинамических параметров, а также определения дальнейшей тактики лечения и прогноза. Пациенты с ЛАГ-ВИЧ в сравнении с больными ИЛГ имеют более высокий сердечный выброс и бо-

лее низкое системное и лёгочное сосудистое сопротивление (табл. 1) [36].

Лечение

В связи с отсутствием крупных клинических исследований, посвящённых медикаментозной терапии ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в настоящее время не существует убедительных данных о преимуществе того или иного ЛАГ-специфического препарата, что делает проблему медикаментозного лечения ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов актуальной и требует прицельного внимания.

BREATHE-4 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy) [37] – единственное исследование, целенаправленно посвященное пациентам с ЛАГ-ВИЧ, включавшее в себя 16 пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса Всемирной организации здравоохранения (ФК ВОЗ). Пациенты получали бозентан в дозе 62,5 мг два раза в день в течение 4 недель, далее по 125 мг два раза в день на протяжении 12 недель. Бозентан значительно улучшал:

- переносимость физической нагрузки: увеличение пройденной за шесть минут дистанции в среднем на 91 ± 15 м,
- функциональный класс: у 80% снизился до II или I,
- гемодинамику: улучшение сердечного индекса на $+0,9 \pm 0,2$ л/мин/м² и легочно-сосудистого сопротивления на -305 ± 54 дин×сек×см⁻⁵,
- качество жизни и не влиял на контроль ВИЧ-инфекции.

В ряде рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) принимали участие единичные пациенты с ЛАГ-ВИЧ [25-30,33]:

- ARIES-1 и 2 (Ambrisentan in PAH-a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) – параллельные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых 202 и 192 пациента с легочной артериальной гипертензией были рандомизированы соответственно на плацебо или амбризентан (ARIES-1: 5 или 10 мг, ARIES-2: 2,5 или 5 мг) перорально один раз в день в течение 12 недель. В ARIES-1 было включено 7 пациентов с ЛАГ-ВИЧ, из которых 3 пациента получали амбризентан в дозировке 5 мг/сут. и 2 пациента – 10 мг/сут., в ARIES-2 уча-

Таблица 1. Сравнительный анализ гемодинамических параметров у больных с ЛАГ различной этиологии на момент установления диагноза [36]

Table 1. Comparative analysis of hemodynamic parameters in patients with PAH of different etiology at the time of diagnosis [36]

Параметры	ИЛГ (n=288)	ЛАГ-СЗСТ (n=157)	портоЛГ (n=127)	ЛАГ-ВПС (n=35)	ЛАГ-ВИЧ (n=58)	ЛАГ-шистосомоз (n=288)
ДППср., мм рт. ст.	8±5	7±5	8±6	7±5	8±5	5±2
ДЛПср., мм рт. ст.	49±13	41±9	47±12	51±16	49±10	28±4
ДЗЛА, мм рт. ст.	9±4	8±4	9±4	8±4	9±5	10±3
СИ, л/мин/м ²	2,4±0,8	2,8±0,9	3±1	3±1	2,9±0,7	5,8±1,3
ЛСС, дин×сек×см ⁻⁵	831±461	649±379	611±311	753±370	737±328	178±55

Примечание: ВПС – врожденный порок сердца, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ДЛА – давление в легочной артерии, ДПП – давление в правом предсердии, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия, портоЛГ – портолегочная гипертензия, СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, СИ – сердечный индекс.

Note: CHD – congenital heart disease, HIV – human immunodeficiency virus, PAP – pulmonary artery pressure, RAP – right atrium pressure, PPA – pulmonary artery wedge pressure, IPH – idiopathic pulmonary hypertension, portoPH – portopulmonary hypertension, SDCT – systemic diseases connective tissue, SI – cardiac index.

ствовало только 3 пациента. Результаты: улучшение во времени до клинического ухудшения (ARIES-2), функционального класса Всемирной организации здравоохранения (ARIES-1), показателей опросника Short Form-36 (ARIES-2), снижение одышки по Боргу (оба исследования) и натрийуретического пептида В-типа (оба исследования). Ни у одного пациента, получавшего амбризентан, концентрация аминотрансферазы не превышала верхней границы нормы более чем в 3 раза. У 280 пациентов, завершивших 48-недельный курс монотерапии амбризентаном, улучшение от исходного уровня при 6-минутной ходьбе через 48 недель составило 39 м.

- SERAPHIN (Study of ACT-064992 on Morbidity and Mortality in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension) – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 742 пациента, из которых 250 получали плацебо, 250 – 3 мг мацитентана, 242 – 10 мг мацитентана. Всего 10 пациентов с ЛАГ-ВИЧ принимало участие в данном исследовании и только 7 из них получали терапию мацитентаном: 6 пациентов – 10 мг/сут. и 1 пациент – 3 мг/сут.). Общая медиана продолжительности лечения составила 115 недель. Результаты:

- мацитентан в дозе 10 мг в сравнении с плацебо снижал риск заболеваемости/смертности на 45%, что является статистически значимым,
- наличие/отсутствие базовой специфической терапии не оказывало влияния на эффективность мацитентана 10 мг/сут.,
- значительно улучшились результаты теста шестиминутной ходьбы и функциональный класс,
- на фоне мацитентана 10 мг/сут отмечалось значимое снижение частоты госпитализаций, связанных с ЛАГ, а также число дней нахождения пациента в стационаре.

- GRIPHON, фаза III (the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension) – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, являющееся самым крупным среди пациентов с ЛАГ (включало в себя 1156 пациентов). Селексипаг в дозе 200-1600 мкг 2 раза/сут. в качестве монотерапии либо в комбинации с ингибитором фосфодиэстеразы-5 и/или антагонистом эндотелиновых рецепторов в сравнении с группой плацебо оказал значительное (на 40%) снижение риска смерти от любой причины и прогрессирования ЛАГ (комбинированная первичная конечная точка). Вторичная конечная точка: показатели теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ). При сравнении с исходными значениями в группе селексипага отмечалось более выраженное улучшение показателей Т6МХ, нежели в группе плацебо. Наблюдалось значительное увеличение пройденной дистанции в Т6МХ среди пациентов, не получавших ранее ЛАГ-специфическую терапию.

В настоящее время в реальной клинической практике в качестве монотерапии ЛАГ совместно с ВАРТ наиболее часто применяются ингибитор фосфодиэстеразы-5 – силденафил, а также неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов – бозентан. Совместное применение бозентана и силденафила не рекомендуется, так как приводит к снижению концентрации последнего на 50% с увеличением кон-

центрации бозентана на 50%, увеличивая риск гепатотоксичности [14].

Назначение блокаторов кальциевых каналов не является целесообразным, так как у данной категории больных практически не отмечалась вазореактивность [14].

Экспериментальные исследования

В медицинской литературе имеется упоминание об использовании в последние несколько лет мышей с гуманизированной иммунной системой в качестве новых моделей для изучения ЛАГ-ВИЧ. В результатах исследования от 2023 года представлены данные, описывающие применение у мышей EglN1Tie2Cre (Tie2Cre – опосредованная потеря индуцируемого гипоксией фактора (HIF) пролилгидроксилазы 2 (PHD2, кодируемая EglN1) силденафила (ингибитор фосфодиэстеразы-5), амбризентана (антагонист эндотелиновых рецепторов), трепростинила (синтетический аналог простаглицина) на протяжении 10-ти недель. Наилучшая выживаемость мышей (100%) в конце десятидневного лечения отмечалась на фоне применения силденафила, в отличие от амбризентана (80%), трепростинила (60%). Назначение каждого из препаратов приводило к достоверному приросту сердечного выброса, однако улучшение сократительной функции правого желудочка достигалось только при применении силденафила [15,16].

Таким образом, применение силденафила показало лучшие результаты в сравнении с амбризентаном и трепростинилом, а также авторы данного исследования утверждают, что мыши EglN1Tie2Cre являются идеальными моделями для доклинического тестирования препаратов ЛАГ, что даёт перспективную возможность проведения новых доклинических исследований ЛАГ-специфической терапии.

На сегодняшний день нет данных о широком применении риоцигуата (стимулятор растворимой гуанилатциклазы-рГЦ) у пациентов с ЛАГ-ВИЧ. В литературе имеется упоминание нескольких клинических исследований в области применения риоцигуата в комбинации с ВАРТ, однако их целью являлась оценка непосредственно его концентрации на фоне антиретровирусной терапии, влияние же препарата на легочную гипертензию у пациентов с ЛАГ-ВИЧ не оценивалось. Так DeJesus E. и соавторы в своём исследовании использовали следующие схемы [17]:

- риоцигуат + эфавиренцом/ эмтрицитабином/ тенофовира дизопроксиллом – значимых изменений не отмечалось,
- риоцигуат + абакавир/ долутегравир/ ламивудин – примерно трехкратное увеличение концентрации риоцигуата.

Стоит отметить, что используемая доза стимулятора рГЦ риоцигуата составляла 0,5 мг, при условии, что рекомендуемая начальная доза у пациентов с ИЛГ составляет 1 мг, а также то, что у группы пациентов, принимавших участие в исследовании, не было признаков легочной гипертензии.

Jungman N.A. и др. проводили опыты в системе *in vitro* [18], определяя ингибирующий потенциал компонентов шести антиретровирусных комбинаций на метаболизм риоцигуата методом оценки в рекомбинантных человеческих CYP1A1 и CYP3A4, а также в гепатоцитах человека, проявляющих активность как CYP1A1, так и CYP3A4.

Изученные схемы:

- эфавиренц/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- рилпивирин/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- абакавир/ долутегравир/ ламивудин,
- две схемы лечения, усиленные ритонавиром (атазанавир/ ритонавир/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил и дарунавир/ ритонавир/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил).

В обеих системах *in vitro* увеличение экспозиции риоцигуата было самым высоким при применении схемы абакавир/ долутегравир/ ламивудин, за которыми следовали:

- рилпивирин/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- эфавиренц/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- элвитегравир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ тенофовир дизопроксил,
- схемы, усиленные ритонавиром.

Дальнейшие эксперименты на гепатоцитах человека подтвердили, что CYP1A1 является преобладающим ферментом в метаболическом выведении риоцигуата. Таким образом, антиретровирусные схемы, содержащие мощный ингибитор CYP1A1 абакавир, оказали наибольшее влияние на метаболический клиренс риоцигуата. Влияние побочных эффектов, содержащих только ингибиторы CYP3A4, например, ритонавир, было менее выраженным, что свидетельствует о возможном преимуществе риоцигуата перед другими ЛАГ-специфическими препаратами, нежелательными к применению с ингибиторами CYP3A4 [18].

Поддерживающая терапия:

- Назначение антикоагулянтной терапии не является рутинным, каждый отдельный случай должен быть рассмотрен индивидуально в связи с высоким риском возникновения кровотечений [8,1].
- При наличии у пациента признаков выраженной правожелудочковой недостаточности целесообразно назначение диуретической терапии [8,1].
- Проведение оксигенотерапии при стойком снижении парциального давления кислорода в крови менее 8 кПа (менее 60 мм рт. ст.) или при насыщении крови кислородом $\leq 92\%$ в покое при дыхании атмосферным воздухом [8,1].
- Учитывая возникающий под действием ВИЧ-белков окислительный стресс, а также воспаление, вызванное самой инфекцией и/или коинфекцией, вопрос о целесообразности добавления к ВААРТ с ЛАГ-специфической терапией противовоспалительных и антиоксидантных препаратов все ещё остаётся открытым и нуждается в большем изучении [7].

Прогноз

Orpavil M. и соавторы показали, что медиана выживаемости пациентов с ЛАГ-ВИЧ была значительно ниже, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов без ЛАГ (1 год и 3 месяца против 2 лет и 6 месяцев соответственно) [19]. Причиной смерти у первой категории больных в 76% случаев является прогрессирующая правожелудочковая недостаточность, в 20% – внезапная смерть. Остальные 4% умирают от других осложнений, связанных с лёгочной гипертензией [9].

Результаты Т6МХ и уровень BNP/NT-proBNP (неспецифические показатели) являются самыми сильными предикторами выживаемости. Их оценка необходима как на момент постановки диагноза, так и в период последующего наблюдения пациента [1,8].

Nunes H. и другие изучили 82 пациента с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ, чтобы оценить прогностические факторы этого заболевания. Авторы продемонстрировали, что более высокий функциональный класс Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) на момент постановки диагноза был связан с худшей выживаемостью. Degano B. и соавторы также в своих исследованиях показали, что трехлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ-ВИЧ варьируется в зависимости от классификации NYHA. В среднем выживаемость составляет примерно 72%. Однако у пациентов I и II функциональных классов выживаемость выше (90%), чем у пациентов III и IV классов (<30%) [4,20].

Выводы

В эпоху применения ВАРТ удалось достигнуть увеличения продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, в связи с чем акцент внимания сместился на серьёзное сердечно-сосудистое осложнение, возникающее при ВИЧ, – лёгочную артериальную гипертензию. Данная патология оказывает значительный и независимый от основного заболевания вклад в смертность пациентов с ЛАГ-ВИЧ. Выживаемость больных с I и II функциональным классом по NYHA составляет 90%, в то время как у пациентов III и IV классов она достигает 30%. Исходя из этих данных, становится очевидной необходимость проведения динамического скрининга для раннего выявления ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов, что в свою очередь позволит своевременно инициировать ЛАГ-специфическую терапию и достичь низкого риска неблагоприятного прогноза.

Первый случай ЛАГ у ВИЧ-инфицированного пациента был описан еще в 1987 году. С тех пор была выявлена роль ВИЧ-ассоциированных белков, а также дополнительных факторов, влияющих на развитие ЛАГ у ВИЧ-пациентов. За последние пять лет достигнуты небольшие шаги в области изучения ЛАГ-специфической терапии у инфицированных ВИЧ пациентов (внедрение мышей с гуманизированной иммунной системой, ранее никогда не использовавшихся в качестве модели для изучения ЛАГ-специфических препаратов на доклиническом этапе; эксперименты, направленные на изучение метаболического клиренса риоцигуата при одновременном назначении с различными схемами ВАРТ). Однако всех вышеупомянутых достижений недостаточно для полного понимания всего механизма патогенеза ЛАГ-ВИЧ. В будущем необходимо проведение новых клинических исследований с целью выработки детерминированных схем ЛАГ-специфических препаратов, с учётом их совместности с ВАРТ. Также отдельное внимание стоит уделить изучению иных возможных звеньев патогенеза ЛАГ-ВИЧ с последующим рассмотрением вопроса о целесообразности назначения противовоспалительных и антиоксидантных средств в качестве дополнительной терапии.

Список литературы/ References:

- Oldroyd SH, Manek G, Sankari A, et al. Pulmonary Hypertension. StatPearls. [2023. Accessed January 25, 2024]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2022;43(38):3618–373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Butrous G. Human immunodeficiency viruses and their effect on the pulmonary vascular bed. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;1:321(6):L1062-L1066. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00451.2021>
- Palakeel JJ, Ali M, Chaduvula P, et al. An Outlook on the Etiopathogenesis of Pulmonary Hypertension in HIV. *Cureus*. 2022;14(7):e27390. <https://doi.org/10.7759/cureus.27390>
- Hon SM, Alpizar-Rivas RM, Farber HW. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Cardiol Clin*. 2022;40(1):45-54. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.08.004>
- Wong CM, Bansal G, Pavlickova L, et al. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(14):1789-96. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4568>
- Simenauer A, Nozik-Grayck E, Cota-Gomez A. The DNA Damage Response and HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3305. <https://doi.org/10.3390/ijms21093305>
- Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(11):25-33. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03286.x>
- Golpe R, Fernandez-Infante B, Fernandez-Rozas S. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. *Postgrad Med J*. 1998;74(873):400-4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.74.873.400>
- Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. 2000;118(4):1133-41. <https://doi.org/10.1378/chest.118.4.1133>
- Kannmogne GD, Primeaux C, Grammas P. Induction of apoptosis and endothelin-1 secretion in primary human lung endothelial cells by HIV-1 gp120 proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(4):1107-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.198>
- Mirrahimov AE, Ali AM, Barbaryan A, Prueksaritanond S. Human immunodeficiency virus and pulmonary arterial hypertension. *ISRN Cardiol*. 2013;2013:903454. <https://doi.org/10.1155/2013/903454>
- Suh AJ, Suzuki DI, Gychka SG, et al. gp120 Envelope Glycoproteins of HIV-1 Group M Subtype A and Subtype B Differentially Affect Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3536. <https://doi.org/10.3390/ijms24043536>
- Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021; 26(12):46. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683> [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020. Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>]
- Peng Y, Dai J, Zhao YY. EglN1Tie2Cre Mice Exhibit Similar Therapeutic Responses to Sildenafil, Ambrisentan, and Treprostinil as Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients, Supporting EglN1Tie2Cre Mice as a Useful PAH Model. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2391. <https://doi.org/10.3390/ijms24032391>
- Rodriguez-Irizarry VJ, Schneider AC, Ahle D, et al. Mice with humanized immune system as novel models to study HIV-associated pulmonary hypertension. *Front Immunol*. 2022;13:936164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.936164>
- DeJesus E, Saleh S, Cheng S, et al. Pharmacokinetic interaction of riociguat and antiretroviral combination regimens in HIV-1-infected adults. *Pulm Circ*. 2019;9(2):2045894019848644. <https://doi.org/10.1177/2045894019848644>
- Jungmann NA, Lang D, Saleh S, et al. In vitro-in vivo correlation of the drug-drug interaction potential of antiretroviral HIV treatment regimens on CYP1A1 substrate riociguat. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(11):975-984. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1681968>
- Opravil M, Pechère M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):990-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117037>
- Henriques-Forsythe M, Annangi S, Farber HW. Prevalence and hospital discharge status of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension in the United States. *Pulm Circ*. 2015;5(3):506-12. <https://doi.org/10.1086/682222>
- Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив* 2019;91(1):10–31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024> [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):10–31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>]
- Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Competence Network of Heart Failure. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. *HIV Med*. 2008;9(7):550-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00602.x>
- 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. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122> [Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian 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>]
- Niakara A, Drabo YJ, Kambire Y, et al. Atteintes cardio-vasculaires et infection par le VIH: étude de 79 cas au CHN de Ouagadougou (Burkina Faso) [Cardiovascular diseases and HIV infection: study of 79 cases at the National Hospital of Ouagadougou (Burkina Faso)]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2002;95(1):23-6. (In French). PMID: 12012958
- Galié N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510>
- Rivera-Lebron BN, Risbano MG. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(6):233-244. <https://doi.org/10.1177/1753465817696040>
- Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.013>
- Souza R, Delcroix M, Galié N, et al. Long-Term Safety, Tolerability and Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Macitentan: Results from the SERAPHIN Open-Label Extension. *Adv Ther*. 2022;39(9):4374-4390. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02199-x>
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;4(90):72-80. [Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Y. New horizons for the use of the second generation of endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;4(90):72-80 (In Russ.)]
- Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):73-80. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0209-9>
- Isasti G, Moreno P, Pérez I, et al. High prevalence of pulmonary arterial hypertension in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(2):231-4. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0166>
- Isasti G, Pérez I, Moreno P, et al. Echocardiographic abnormalities and associated factors in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):20-4. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0096>
- Ильин Н.В., Иванов К.И., Мартынюк Т.В. Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицина селексияр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):80-87. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-80-87> [Ilyin N.V., Ivanov K.I., Martynuk T.V. New treatment options for pulmonary arterial hypertension — the first selective IP-receptor agonist selexipag. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-80-87>]
- Kumar A, Mahajan A, Salazar EA et al. Impact of human immunodeficiency virus on pulmonary vascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2021.12>
- Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012;141(4):906-915. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0160>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Москва. Практика. 2015; 928с. [Chazova I.E., Martynuk T.V. Pulmonary hypertension. - Moscow. Praktika. 2015; 928p. (In Russ.)]
- Dupuis J, Hoepfer MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2008;31(2):407-15. <https://doi.org/10.1183/09031936.00078207>



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-29-35

УДК (UDC) 616.1+613.2

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Изучение различных диетических вмешательств у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом

*Хачатрян Н.Т., Жернакова Ю.В. Блинова Н.В., Чазова И.Е.

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

Аннотация

Ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии (АГ). Оптимизация методов борьбы с ССЗ — одна из самых актуальных и неотложных проблем для России. Многие исследования показали, что масса тела коррелирует с АД, и данная взаимосвязь обусловлена сложными патогенетическими механизмами. В связи с чем терапевтические подходы у пациента с ожирением, метаболическим синдромом и АГ требуют учета всех патофизиологических изменений, связанных с данными заболеваниями. Нефармакологические методы лечения, такие как изменение образа жизни, включая снижение веса, соблюдение диетических рекомендаций и увеличение физической активности, может напрямую влиять на уровни АД и улучшать контроль АД. Широкий спектр диетологических вмешательств эффективен при лечении ожирения и сопутствующих заболеваний, врачи должны учитывать все варианты и проводить персонализированные вмешательства. Средиземноморская диета, вегетарианские диеты, DASH диета, нордическая диета и низкоуглеводная диета — все они были связаны с улучшением метаболического здоровья с изменениями массы тела или без них. Последние данные еще больше усиливают роль добавок пищевых волокон к ежедневному рациону у больных с АГ и метаболическим синдромом, хотя не было обнаружено доказательств значительного их преимущества. С учетом национальных пищевых особенностей нами предложено исследование, в котором планируется изучить влияние русской диеты с добавлением клетчатки на метаболические показатели у пациентов с АГ. Планируется оценить влияние диетотерапии на показатели нарушения обмена кишечных метаболитов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, диетические программы, диета, сердечно-сосудистые заболевания

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Хачатрян Н.Т.: визуализация, проведение исследования, написание-редактирование рукописи; Жернакова Ю.В.: концептуализация, методология, написание-рецензирование рукописи; Блинова Н.В.: концептуализация, администрирование исследования; Чазова И.Е.: руководство исследованием, концептуализация, администрирование исследования.

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. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской работы.

Сведения об авторах:

***Ответственный автор: Хачатрян Нарине Тиграновна**, к.м.н., младший научный сотрудник, отдел гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, дом 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: naridoctor@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0945-9665

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, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, Институт 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, E-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела гипертензии, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. Академика Чазова, дом 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Для цитирования: Хачатрян Н.Т., Жернакова Ю.В. Блинова Н.В., Чазова И.Е. Изучение различных диетических вмешательств у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2024;21(1):29-35. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-29-35>

REVIEW

Study of various dietary interventions in patients with hypertension and metabolic syndrome

*Narine T. Khachatryan, Juliya V. Zhernakova, Nataliia V. Blinova, Irina E. Chazova

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

Obesity is an independent risk factor of cardiovascular diseases (CVD), type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension (HT). Optimization of CVD control methods is one of the most relevant and urgent problems for Russia. Many studies have shown that body weight correlates with blood pressure, and this relationship is due to complex pathogenetic mechanisms. Therefore, therapeutic approaches in a patient with obesity, metabolic syndrome and HT require consideration of all pathophysiologic changes associated with these diseases. Non-pharmacological treatments such as lifestyle changes including weight loss, following dietary guidelines and increasing physical activity can directly affect of BP levels and improve BP control. A wide range of nutritional interventions are effective in treating obesity and comorbidities, and clinicians must consider all options and provide personalized interventions. The Mediterranean diet, vegetarian diets, DASH-diet, Nordic diet, and low-carbohydrate diets have all been associated with improved metabolic health with or without changes in body weight. Recent evidence reinforce more the role of dietary fiber supplementation to the daily diet in patients with HT and metabolic syndrome, although no evidence of significant benefit has been found. Taking into account national dietary characteristics, we have proposed a study in which we plan to study the effect of the Russian diet with fiber supplementation on metabolic parameters in patients with HT. It is planned to evaluate the effect of diet therapy on indicators of metabolic disorders of intestinal metabolites.

Keywords: hypertension, obesity, diet programs, diet, cardiovascular diseases

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. Deposit using the Credit system: Narine T. Khachatryan: investigation, visualization, writing – original draft; Juliya V. Zhernakova: conceptualization, methodology, writing – review & editing; Nataliia V. Blinova: conceptualization, project administration; Irina E. Chazova: supervision, conceptualization, project administration.

Conflict of Interest. 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 did not declare any other conflicts of interest.

Funding for the article. The study was carried out as part of an initiative research project.

Information about the authors:

***Corresponding author: Narine T. Khachatryan**, Cand. Of Sci. (Med.), Junior Researcher, the Hypertension Department, 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: naridoctor@gmail.com 8 (495) 414-53-08, ORCID: 0000-0002-0945-9665

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

Nataliia V. Blinova, Cand. Of Sci. (Med.), 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

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

For citation: Narine T. Khachatryan, Juliya V. Zhernakova, Nataliia V. Blinova, Irina E. Chazova. Study of various dietary interventions in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):29-35 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-29-35>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 11.12.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 06.03.2024

Введение

Гипертония является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и рассматривается как глобальная проблема общественного здравоохранения [1]. Во всем мире за последние десятилетия наряду с артериальной гипертензией (АГ) отмечается значительный рост доли лиц с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение и АГ тесно взаимосвязаны, поскольку абдоминальное ожирение влияет на эндокринную и иммунную системы и сопряжено с повышенным риском развития резистентности к инсулину, сахарного диабета (СД) и различных ССЗ. Известно, что пациенты с АГ и метаболическим синдромом (МС) подвергаются повышенному риску осложнений, включая инсульт, терминальную стадию почечной недостаточности, инфаркт миокарда, преждевременную смерть и смерть от COVID-19 [2, 3]. Распространенность АГ среди взрослого населения в России согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-2 составила 44,2%. Данный показатель намного превосходит аналогичные показатели в Канаде (22,6%), Польше (42,7%) и Кыргызстане (44%). Стоит отметить рост распространенности АГ в российской популяции с 2009-2010 гг. к 2019 году преимущественно за счёт повышения артериального давления (АД) в мужской когорте [4]. Аналогичные данные наблюдаются среди пациентов с предиабетом или сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [5], около 42% взрослых страдают ожирением [6]. Взаимосвязь ожирения и АГ была проспективно продемонстрирована во Фрэммингемском исследовании сердца в 1960-х годах [7]. Однако патогенез оставался неясным до середины 1980-х годов, когда фундаментальные клинические и популяционные исследования значительно прояснили многие аспекты взаимосвязи между этими двумя распространенными и сложными заболеваниями. За тот же период времени оценка клинической значимости АГ, связанной с ожирением, значительно возросла, вплоть до того, что ожирение признано основной причиной высокого АД, а сочетание ожирения и АГ – основной причиной сердечно-сосудистого риска [8]. До

1980-х годов не существовало убедительного объяснения и документально подтвержденной связи между весом и АД. Тривиальные причины, такие как узкая манжета/крупная рука или чрезмерное потребление соли, были исключены как причина этой связи. Аналогичным образом, гемодинамическое объяснение, основанное на увеличении объема циркулирующей крови и сердечного выброса, не является достаточным объяснением, поскольку последние не учитывают увеличение периферического сопротивления, отмечаемого у пациентов с ожирением, страдающих гипертонией. Впервые основные механизмы данной взаимосвязи появились в важных наблюдениях Vague и соавт. [9], где было отмечено, что ССЗ осложнения чаще встречались у пациентов с фенотипом ожирения верхней части тела, который ученые назвали “андроидным”, по сравнению с ожирением нижней части тела, который был назван “гиноидным”. Последующие исследования продемонстрировали, что инсулинорезистентность, СД ассоциированы с андроидным типом ожирения [10, 11]. Именно у данной категории пациентов имеется достоверно высокий кардиоваскулярный риск [12,13]. На рисунке 1 рассматриваются патогенетические факторы, поскольку они обеспечивают основу для рациональной терапевтической стратегии.

Гиперинсулинемия, которая встречается у пациентов с АГ и ожирением, приводит к активации симпатической нервной системы (СНС), оказывает прямое действие на почки, стимулируя задержку натрия [14]. Показано, что на фоне низкоэнергетических диет снижение уровня инсулина крови достоверно снижает цифры АД [15].

Исследователями последних лет общепризнано, что жировая ткань является эндокринным органом и имеет тесную связь со многими гуморальными механизмами в организме. Лептин – полипептид, который вырабатывается в адипоцитах и секретируется в плазму, где циркулирующая концентрация отражает жировую массу человека [16]. Считается, что лептин играет важную роль в регуляции ожирения, действуя на уровне центральной нервной системы и регулируя как потребление пищи, так и расход энергии. Лептин подобно инсулину, стимулирует сим-



Рисунок 1. Патогенез гипертонии, связанной с ожирением [составлен авторами статьи]

Figure 1. Pathogenesis of obesity-associated hypertension [compiled by the authors of the article]

патическую нервную систему (СНС), а его концентрация в крови, как было показано, коррелирует с АД, по крайней мере, в некоторых популяциях людей [17]. Активация СНС при ожирении стимулирует выработку ренина, что в свою очередь запускает каскад реакций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в жировой ткани [18]. В почках увеличивается реабсорбция натрия посредством СНС, гормональных (альдостерон и инсулин) и реноваскулярных (ангиотензин II) механизмов [19]. В результате повышается АД для выведения дневной нормы соли и поддержания баланса натрия и объемного гомеостаза.

Другими факторами, ассоциированными с АГ и ожирением, являются: снижение уровня гормона адипонектина в крови [20], вырабатываемого в жировой ткани, наличие obstructивного апноэ сна, которое в свою очередь приводит к активации СНС; низкий вес при рождении, который связан с чрезмерным увеличением веса в детском и подростковом возрасте, наряду с повышенным риском гипертонии и стимуляцией СНС [21, 22] во взрослом возрасте; и эндотелиальная дисфункция с последующим притуплением физиологической вазодилатации [23].

Целью терапии АГ является устранение факторов риска ССЗ, связанных с гипертонией и ожирением. Это включает изменение образа жизни, медикаментозную терапию, а иногда и хирургическое вмешательство. В настоящее время имеющиеся данные свидетельствуют о том, что первой линией лечения для взрослых должны быть изменения в диете и образе жизни, но эксперты расходятся во мнениях относительно того, какую диету следует рекомендовать [24, 25].

Примерно 50 лет назад Keys и его коллеги описали поразительно низкие показатели ишемической болезни сердца в средиземноморском регионе, где потребление жиров было относительно высоким, но в основном за счёт оливкового масла. Последующие исследования показали, что по сравнению с углеводами мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры снижают уровень липопротеида низкой плотности и триглицеридов и повышают уровень холестерина липопротеида высокой плотности. С другой стороны, согласно подробному анализу в рамках исследования Nurses' Health Study, трансжиры из частично гидрогенизированных растительных масел (отсутствующих в традиционных средиземноморских диетах) были наиболее сильно связаны с риском ССЗ, а полиненасыщенные и мононенасыщенные жиры были обратно пропорционально связаны с риском. Эпидемиологические данные также подтверждают благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему более высокого потребления фруктов и овощей, цельного зерна, рыбы и ежедневного употребления умеренных количеств алкоголя [26, 27]. В средиземноморской диете 25–40% от суточного энергетического баланса занимают жиры, но только 7–8% отводится на насыщенные жиры [28].

В скандинавских странах зарекомендовала себя Nordic Diet (северная диета), которая во многом схожа со средиземноморской диетой. Отличительной особенностью нордической диеты является включение в рацион продуктов местного происхождения, таких как цельные зерна, рапсовое масло, различные ягоды, фрукты, овощи, рыба и обезжиренные молочные продукты. В исследовании SYSDIET достоверное снижение среднего АД на 3,9 мм рт. ст. наблюдалось у 37 пациентов, придерживавшихся скандинавской

диеты, по сравнению с контрольной группой (с меньшим содержанием ягод, цельнозерновых продуктов, овощей), где наблюдалось повышение АД на 0,4 мм рт. ст. В другом исследовании NORDIET северная диета снижала систолическое АД на 6,55 мм рт. ст., в то время как в контрольной группе оно увеличилось на 0,6 мм рт. ст. [29].

Наиболее эффективной в отношении снижения АД признана Diet approach stop hypertension – DASH-диета (DASH) – рацион, которой богат фруктами, овощами, цельнозерновыми продуктами и нежирными молочными продуктами, ограничивает потребление насыщенных и общих жиров и содержит меньше натрия. По сравнению с контрольной диетой DASH снижала как САД, так и ДАД (разница в средних значениях: –3,2 мм рт. ст.; 95% ДИ: –4,2, –2,3 мм рт. ст.; $p < 0,001$ и –2,5 мм рт. ст.; 95% ДИ: –3,5, –1,5 мм рт. ст.; $P < 0,001$ соответственно) [30]. Другой многообещающей диетой является диета с очень низким содержанием углеводов (Very Low-Carbohydrate – VLC), также известная как кетогенная или “кето”, которая представляет собой диету с очень низким содержанием углеводов, умеренным содержанием белка и высоким содержанием жиров. Было обнаружено, что диета VLC снижает АД [31] и она рекомендована Американской диабетической ассоциацией в качестве варианта для контроля гликемии и снижения веса [32]. В рамках рандомизированного исследования MHERO [33] было установлено, что у взрослых с ожирением, АГ и предиабетом или СД 2 типа диета VLC показала большее снижение САД, улучшение гликемического контроля и веса в течение 4-месячного периода по сравнению с диетой DASH, хотя оба диетических подхода показали хорошие результаты.

Немаловажную роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений играет контроль за употреблением отдельных нутриентов, в частности поваренной соли. Известно, что при увеличении суточной дозы натрия хлорида в рационе происходит повышение АД. На сегодняшний день данные исследований доказывают преимущества ограничения потребления натриевой соли. Один из последних метаанализов [34] показал снижение АД на 3,8 мм рт. ст. при уменьшении потребления натрия на 2,3 г в сутки, при этом большее снижение АД наблюдалось у пожилых пациентов с АГ. С другой стороны, увеличение уровня калия в ежедневном рационе входит в перечень национальных и международных рекомендаций, направленных на снижение сердечно-сосудистых осложнений, так как высокое потребление калия связано с более низким уровнем АД [35].

Наблюдательные и экспериментальные исследования свидетельствуют о положительном влиянии потребления пищевых волокон на снижение АД как у нормотензивных, так и у гипертензивных пациентов [36]. Лица, придерживающиеся вегетарианской диеты, как правило, подвергаются более низкому риску развития АГ. Однако неизвестно, можно ли это объяснить высоким содержанием клетчатки в рационе, поскольку вегетарианцы помимо различий в образе жизни также имеют более высокое потребление калия, магния и полиненасыщенных жирных кислот и меньшее потребление насыщенных жиров [37]. Клинические испытания с клетчаткой показали значительные различия в реакции на АД. В исследованиях с добавками с очищенной клетчаткой снижение АД, как правило, было больше, чем в исследованиях с продуктами, богатыми клетчаткой.

Эта разница в реакции АД может быть объяснена дозой, типом потребляемой клетчатки или лучшим соблюдением режима приема пищевых добавок по сравнению с диетами с высоким содержанием клетчатки [30].

В метаанализе 24 рандомизированных контролируемых исследований добавление к рациону питания клетчатки (средняя доза 11,5 г/сут.) вызывали незначительное изменение систолического АД на $-1,13$ мм рт. ст. (95% ДИ от $-2,49$ до $0,23$) и значительное изменение диастолического АД на $-1,26$ мм рт. ст. (95% ДИ от $-2,04$ до $-0,48$). Влияние добавок с клетчаткой на АД было сильнее у пожилых людей (>40 лет), чем у молодых, при многофакторном анализе, хотя это было статистически значимо только для систолического АД [38].

Пищевые волокна – это собирательный термин для обозначения различных растительных веществ, которые устойчивы к перевариванию желудочно-кишечными ферментами человека. Структурные волокна (целлюлоза, лигнин и гемицеллюлоза) нерастворимы, тогда как натуральные гелеобразующие волокна (пектины, камеди и слизи) растворимы. В рационе человека нерастворимые волокна в основном поступают из цельнозерновых продуктов, а растворимые волокна – из фруктов, овощей, бобовых и овса [39]. Мало что известно о потенциальных механизмах, с помощью которых пищевые волокна могут снижать АД. Пищевые волокна снижают гликемический индекс пищевых продуктов, тем самым ослабляя реакцию на инсулин [40]. Кроме того, имеются доказательства того, что клетчатка, особенно растворимых видов, улучшает усвоение минералов в желудочно-кишечном тракте [41], что может оказывать косвенное благоприятное влияние на АД.

При создании различных вариантов диетотерапии учитываются пищевые привычки, культурные ценности и климатические особенности людей, проживающих в соответствующих регионах. К примеру, принятие паттерна питания, в частности одной из самых признанных для снижения сердечно-сосудистого риска средиземноморской диеты, представляет трудности для людей, проживающих в других частях Европы, а тем более на других континентах.

Экспертами Российского Медицинского Общества по АД (РМОАГ) была предложена диетическая модель для пациентов с АГ и ожирением, основанная на использовании продуктов, произведенных в месте проживания пациента, с учетом русских национальных особенностей (русская диета). На настоящий момент методик, направленных на снижение массы тела, учитывающих национальные диетические предпочтения, в нашей стране не зарегистрировано. Показано, что энергетический дисбаланс, вызванный чрезмерным потреблением калорий или отсутствием физической активности, играет важную роль в возникновении ожирения. Наиболее распространенным методом снижения массы тела является ограничение калорийности [42].

Диетические вмешательства, особенно низкокалорийные диеты, приводят к снижению энергетического обмена за счет снижения скорости метаболизма в состоянии покоя и снижения энергозатрат [43, 44]. Тем не менее, существуют некоторые важные ограничения для диет с низкой калорийностью. Среди них – умеренная потеря веса (часто менее 5-10 кг через 52 недели), в связи с чем многим пациентам длительно соблюдать диетические рекоменда-

ции становится трудно из-за ограниченного потребления пищи [45]. Высокая приверженность к гипокалорийной диете для достижения коррекции массы тела требует значительных поведенческих усилий от пациентов. Чаще всего строгие ограничения в пищевых рационах в долгосрочной перспективе приводят к развитию расстройств пищевого поведения [46]. С учетом этого нами предложен способ чередования гипо- и изокалорийного режимов питания, 6 дней в неделю пациенты соблюдают гипокалорийный режим (минус 20% от изокалорийного), а 1 день в неделю – изокалорийный (энергетическая ценность изокалорийного режима рассчитывается исходя из текущей потребности в калориях для поддержания массы тела по формуле Всемирной организации здравоохранения на основании индивидуальных параметров, включая пол, возраст, текущую массу тела и энергетические затраты). Однако в настоящее время оценка данного метода терапии у пациентов с метаболическим синдромом и АГ не проводилась. Кроме того, диета учитывает повышенное потребление пищевых волокон.

Цель: оценить возможности метода диетотерапии (русская диета) в снижении АД, улучшении показателей метаболического профиля и функции кишечной микрофлоры у больных АГ с ожирением.

Задачами исследования стали: оценка влияния диетотерапии у пациентов с АГ и метаболическим синдромом на показатели АД, липидного профиля, глюкозы, адипонектина, лептина, инсулина. А также оценка влияния диетического паттерна на показатели обмена кишечных метаболитов: триметиламина (ТМА) и триметиламин-N-оксида (ТМАО) и уровня короткоцепочечных жирных кислот в крови: уксусной, пропионовой, масляной, характеризующих функцию кишечной микрофлоры.

Дизайн исследования

В исследование планируется включить 30 пациентов с АГ и метаболическим синдромом, находившихся на амбулаторном или стационарном обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, удовлетворяющих критериям включения/исключения. Отбор в исследование будет проводиться среди пациентов с АГ и метаболическим синдромом по следующим критериям включения: возраст старше 18 лет, подписание информированного согласия.

Критерии исключения: 1. Пациенты, участвующие в другом клиническом исследовании. 2. Беременность или грудное вскармливание. Пациенты с тяжелыми приобретенными и врожденными пороками сердца, вторичной АГ, со злокачественными желудочковыми аритмиями, с выраженной хронической сердечной недостаточностью 3-4 функционального класса. Больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такие как: хроническая почечная/печеночная недостаточность ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м² $СКД-ЕРІ$, $АЛТ > 200$ ЕД/л), нарушение функции поджелудочной железы, тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, тяжелая степень деменции, злокачественные новообразования и т.д. Пациенты будут рандомизированы на 2 группы. 1 группа – 15 пациентов, находящиеся на диетотерапии с добавлением очищенной клетчатки до 40 г в сутки, и 2 группа – 15 пациентов на диетотерапии без добавления клетчатки.

На первом этапе всем пациентам будет проводиться стандартное антропометрическое и клиническое обследование. Будет выполняться импедансометрия, лабораторные исследования с оценкой липидного профиля, метаболизма глюкозы, адипоцитокинов, короткоцепочечных жирных кислот. Будет выполнен осмотр диетолога с коррекцией пищевого рациона по принципам диетотерапии. После 12 недель наблюдения происходит контрольное исследование. Затем после 12 недель 1 группе пациентов назначается диетотерапия без добавления клетчатки, 2 группе – диетотерапия с добавлением клетчатки. Всего планируется 9 визитов. Интервал между визитами 7-10 дней. На каждом визите будут проводиться клиническое обследование и осмотр диетолога для коррекции рациона по весу.

Материалы и методы исследования

Принципы русской диеты. В ходе исследования всем пациентам будет назначаться диетотерапия по принципам русской диеты с включением в программу питания:

- цельнозерновых продуктов в количестве, обеспечивающем не менее 30% от суточной энергетической потребности, 50% из которых составляют: цельнозерновые культуры в виде гречки, овса, ячменя (без использования при их приготовлении сахара), цельнозернового хлеба с содержанием натрия не более 1%, овощей в количестве не менее 200 г, зелени не менее 50 г, ягод и фруктов не менее 350 г в день;
- полиненасыщенных жиров в количестве, обеспечивающем более 50% суточной потребности в жирах, в виде льняного, рапсового, соевого масел, жирных сортов рыбы, орехов, семян тыквы, подсолнечника и бобовых;
- кисломолочных продуктов с жирностью не более 1-2%;
- витамина D в дозе 800-1000 МЕ/сут.

Кроме того, дополнительно не менее 3 раз в неделю предусмотрено потребление высокобелковых продуктов в виде нежирных сортов рыбы, остальное – в виде мяса индейки, курицы, кролика.

Лабораторные анализы. Всем пациентам будут проводиться стандартные клинический и биохимический анализы крови с определением уровней: трансаминаз, общего белка, холестерина (ХС), триглицеридов, ХС ли-

попротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой плотности, мочевой кислоты, креатинина, щелочной фосфатазы, билирубина, инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности, адипонектина, лептина). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), будет рассчитываться по уровню креатинина с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Будет проводиться 2-х часовой тест толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин, определение индекса Саго и НОМА. Анализ короткоцепочечных жирных кислот, оценка ТМАО, ТМА, отношение ТМА/ТМАО.

Антропометрические методы. На первом этапе при включении пациентов в исследование будет проводиться сбор жалоб, анамнеза, антропометрических данных (рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), проведение биоимпедансометрии. Расчет индекса массы тела будет проводиться по формуле Кетле: масса тела в килограммах разделенная на рост тела в метрах в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Уровень клинического АД будет определяться по методу Короткова.

Заключение

Таким образом, нами инициировано исследование по изучению эффективности русской диеты с повышенным употреблением клетчатки в отношении коррекции метаболических нарушений и уровня АД у пациентов с АГ и метаболическим синдромом.

Снижение риска ССЗ и их осложнений – одна из глобальных задач, стоящих перед врачами разных специальностей. Разработанная нами диетическая модель, учитывающая национальные особенности питания, основанная на рациональных принципах здорового питания позволит снизить распространенность ожирения, АГ, СД и других факторов риска ССЗ. Успешное ограничение калорийности тесно связано не только с энергетической ценностью потребляемых продуктов, но и с поведенческими стратегиями, такими как самоконтроль, планирование, покупка и приготовление продуктов питания, а также контроль потребления. Это может в конечном итоге привести к потере веса и нормализации показателей метаболического профиля у пациентов с АГ.

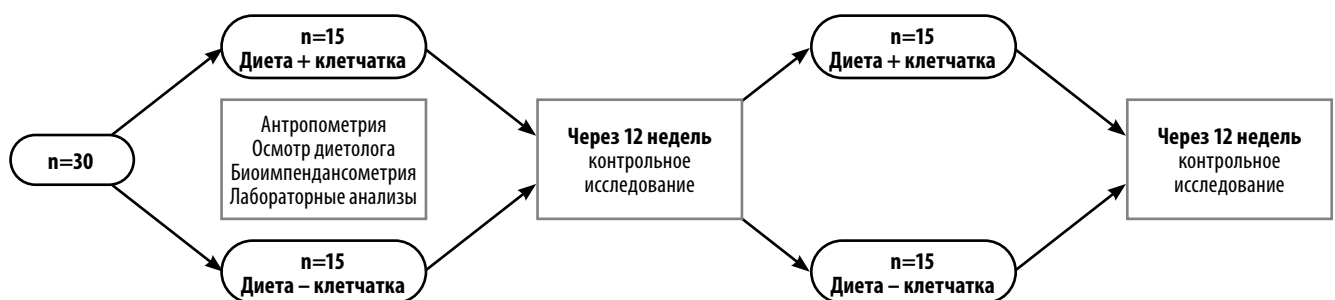


Рисунок 2. Дизайн исследования (n=30)

Figure 2. Study design (n=30)

Список литературы/ References:

- Liang X, Su S, Hao G et al. Determinants of pulse wave velocity trajectories from youth to young adulthood: the Georgia Stress and Heart Study. *Am J Hypertens*. 2019;37(3):563. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001933>
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S65-S67. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S65>
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jan;15(1):14-33. <https://doi.org/10.1111/jch.12049>
- Баланова ЮА, Шальнова СА, Имаева АЭ и др. ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):450-466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- [Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE et al. ESSE-RF-2. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):450-466. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>]
- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. Estimates of Diabetes and its Burden in the United States. Updated Jun 29 2022. Accessed Mar 2, 2023.
- Stierman B, Afful J, Carroll MD et al. National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 prepandemic data files - development of files and prevalence estimates for selected health outcomes. *National Health Statistics Reports*. 2021. Accessed Mar 2, 2023. <https://doi.org/10.15620/cdc.106273>
- Kannel WB, Brand N, Skinner JJ et al. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1967;67:48-59. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-67-1-48>
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287(8):1003–10. <https://doi.org/10.1001/jama.287.8.1003>
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4:20-34. <https://doi.org/10.1093/ajcn/4.1.20>
- Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983;72:1150-62. <https://doi.org/10.1172/JCI111040>
- Kalkhoff RK, Hartz AH, Ruple D et al. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. *J Lab Clin Med*. 1983;102:621-7. PMID: 6352839
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:1257-61. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6454.1257>
- Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:1401-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6428.1401>
- Scherer U, Rando D, Tappy L et al. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89:2634-40. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.6.2634>
- Grassi G, Seravalle G, Colombo M et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998;97:2037-42. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.20.2037>
- Kennedy A, Gettys TW, Watson P et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82:1293-300. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.4.3859>
- Kazumi T, Kawaguchi A, Katoh J et al. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index. *Journal of Hypertension*. 1999;17:1451-5. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917100-00013>
- Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *Journal of Hypertension*. 2008;26:831-43. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f624a0>
- Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R et al. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension*. 2005;46:1316-20. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000190819.07663.da>
- Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2003;16:72-5. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03197-7](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03197-7)
- Silverman BL, Landsberg L, Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;699:36-45. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18835.x>
- Hausberg M, Barenbrock M, Kosch M. Elevated sympathetic nerve activity: the link between low birth size and adult-onset metabolic syndrome? *Journal of Hypertension*. 2004;22:1087-9. <https://doi.org/10.1097/00004872-200406000-00006>
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity Research*. 2003;11:1278-89. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.174>
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S100-S101]. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-S99. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>
- LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(8):587-593. <https://doi.org/10.7326/M14-1796>
- Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980. <https://doi.org/10.4159/harvard.9780674497887>
- Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr*. 2006 Feb;9(1A):105-10. <https://doi.org/10.1079/phn2005931>
- Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ et al. OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294(19):2455–64. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2455>
- Berild A, Holven KB, Ulven SM. Recommended Nordic diet and risk markers for cardiovascular disease. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2017 May 23;137(10):721-726. English, Norwegian. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0243>
- Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2020 Sep 1;11(5):1150-1160. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa041>
- Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012;13(11):1048-1066. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01021>
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
- Saslow LR, Jones LM, Sen A et al. Comparing Very Low-Carbohydrate vs DASH Diets for Overweight or Obese Adults With Hypertension and Prediabetes or Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Fam Med*. 2023 May-Jun;21(3):256-263. <https://doi.org/10.1370/afm.2968>
- Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM et al. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014;371(7):624–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304127>
- John JH, Ziebland S, Yudkin P et al. Oxford Fruit and Vegetable Study Group. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9322):1969–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)98858-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)98858-6)
- Streppel MT, Arends LR, van 't Veer P et al. Dietary Fiber and Blood Pressure: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(2):150–156. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.2.150>
- Beilin LJ. Vegetarian and other complex diets, fats, fiber, and hypertension. *Am J Clin Nutr*. 1994 May;59(5 Suppl):1130S-1135S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.1130S>
- Streppel MT, Arends LR, van 't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary Fiber and Blood Pressure: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(2):150–156. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.2.150>
- Spiller A CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition 3rd ed. Boca Raton, Fla CRC Press 2001.
- Bessesen DH. The role of carbohydrates in insulin resistance. *J Nutr*. 2001 Oct;131(10):2782S-2786S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.10.2782S>
- Coudray C, Demigne C, Rayssiguier Y. Effects of dietary fibers on magnesium absorption in animals and humans. *J Nutr*. 2003 Jan;133(1):1-4. <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.1.42>
- Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: A meta-analysis. *JAMA*. 2014;312:923-933. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10397>
- Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK et al. Pennington CALERIE Team. Metabolic and behavioral compensations in response to caloric restriction: implications for the maintenance of weight loss. *PLoS One*. 2009;4(2):e4377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004377>
- Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., Маркова Т.Н. и соавт. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии 2020;17(1):7-45. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200051> [Chazova I.E., Shetakova M.V., Zhernakova Y.V., Markova T.N. et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension* 2020;17(1):7-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200051>]
- Fardet L, Flahault A, Kettaneh A et al. Corticothérapie systémique et alimentation: suivi des recommandations diététiques et relation entre apports alimentaires et apparition d'une lipodystrophie [Systemic corticosteroid therapy: patients' adherence to dietary advice and relationship between food intake and corticosteroid-induced lipodystrophy]. *Rev Med Interne*. 2007 May;28(5):284-8. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.12.013>
- Timko CA, Perone J. Rigid and flexible control of eating behavior in a college population. *Eating behaviors* 2005;6(2):119–25. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2004.09.002>



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-37-46

УДК (UDC) 616.1+616-056.52

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Легочная гипертензия и метаболические нарушения

Щелкова Г.В., Яровой С.Ю., *Диневи́ч Е.О., Чазова И.Е.

Научно-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

Аннотация

Современная терапия легочной гипертензии (ЛГ) приводит к увеличению выживаемости пациентов, и все большее влияние на течение и прогноз заболевания начинает оказывать наличие сопутствующей патологии. Коморбидные заболевания могут вносить самостоятельный вклад в развитие ЛГ, а также влиять на назначение специфической терапии. Наиболее часто встречается сочетание с ЛГ компонентов метаболического синдрома.

В настоящем обзоре представлены актуальные данные, касающиеся взаимосвязи гиперурикемии, ожирения, сахарного диабета, нарушений липидного обмена и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Гиперурикемия связана с более высоким риском развития и худшим прогнозом ЛАГ, большей тяжестью состояния пациентов. Ожирение приводит к развитию провоспалительных и вазоконстрикторных эффектов, гипоксии, что способствует прогрессированию ЛГ, однако выживаемость пациентов с ЛГ и избыточной массой тела или ожирением выше, чем при нормальной или сниженной массе тела. Сахарный диабет и сопутствующая ему инсулинорезистентность ассоциированы с высоким риском госпитализации по поводу правожелудочковой сердечной недостаточности и смертности. Наличие ЛАГ ассоциировано с более низкими значениями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов и, вероятно, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). В то же время более высокие уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПВП при ЛАГ и ХТЭЛГ определяют лучший прогноза заболевания.

Все рассмотренные метаболические нарушения имеют общие механизмы влияния на ЛГ. Дальнейшее изучение их патогенетической основы позволит выработать единые подходы к способам их коррекции у пациентов с различными вариантами легочной гипертензии.

Ключевые слова: лёгочная гипертензия, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, гиперурикемия, нарушение липидного обмена, коморбидность

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

Авторский вклад по системе Credit: Щелкова Г.В. – проведение исследования, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование;

Яровой С.Ю. – проведение исследования, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование; Диневи́ч Е.О. – проведение

исследования, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование; Чазова И.Е. – концептуализация, создание рукописи и ее

редактирование, руководство исследованием.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Диневи́ч Екатерина Олеговна, лаборант-исследователь, научно-экспертный отдел, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, katya.seliverstova@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Щелкова Галина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель научно-экспертного отдела, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, galina03@yandex.ru, 8-495-414-62-70, ORCID: 0000-0002-9053-6030

Яровой Сергей Юрьевич, к.м.н., младший научный сотрудник, отдел гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, doctoryarovoy@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, c34h@yandex.ru, 8-495-414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Для цитирования: Щелкова Г.В., Яровой С.Ю., Диневи́ч Е.О., Чазова И.Е. Легочная гипертензия и метаболические нарушения. Системные гипертензии. 2024;21(1):37-46. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-37-46>

REVIEW

Pulmonary hypertension and metabolic disorders

Galina V. Schelkova, Sergey Yu. Yarovoy, *Ekaterina O. Dinevich, Irina E. Chazova

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

Modern therapy of pulmonary hypertension (PH) leads to increased survival rate of patients, and the presence of concomitant pathology is beginning to have an increasing influence on the course and prognosis of the disease. Comorbid diseases can independently contribute to the development of PH and also influence the prescription of specific therapy.

This review presents current data regarding the relationship between hyperuricemia, obesity, diabetes mellitus, lipid disorders and pulmonary arterial hypertension (PAH), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Hyperuricemia is associated with a higher risk of developing of PAH, worse prognosis of PAH and greater severity of the patient's condition. Obesity leads to the development of pro-inflammatory and vasoconstrictor effects, hypoxia, which contributes to the progression of PH, however, the survival rate of patients with PH and overweight or obesity is higher than with normal or reduced body weight. Diabetes mellitus and concomitant insulin resistance are associated with a high risk of hospitalization for right ventricular heart failure and mortality. The presence of PAH is associated with lower values of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, and probably high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). At the same time, higher levels of LDL-C and HDL-C in PAH and CTEPH determine a better prognosis of the disease.

All metabolic disorders considered have common mechanisms of influence on PH. Further study of their pathogenetic basis will make it possible to develop unified approaches to methods of their correction in patients with various types of pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary hypertension, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, hyperuricemia, lipid metabolism disorders, comorbidity

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. CRediT author statement: Galina V. Schelkova – investigation, writing—original draft, writing—review & editing; Sergey Yu. Yarovoy – investigation, writing—original draft, writing—review & editing; Ekaterina O. Dinevich – investigation, writing—original draft, writing—review & editing; Irina E. Chazova – conceptualization, writing—review & editing, supervision

Conflict of Interest and funding for the article. The author of the article Irina E. Chazova 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 did not declare any other conflicts of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

Information about authors:

***Corresponding author: Ekaterina O. Dinevich**, research assistant, Scientific expert Department, 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, katya.seliverstova@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Galina V. Schelkova, Cand. of Sci. (Med.), Scientific expert Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, galina03@yandex.ru, 8-495-414-62-70, ORCID: 0000-0002-9053-6030

Sergey Yu. Yarovoy, Cand. of Sci. (Med.), Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, doctoryarovoy@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. Of RAS, A.A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, c34h@yandex.ru, 8-495-414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

For citation: Galina V. Schelkova, Sergey Yu. Yarovoy, Ekaterina O. Dinevich, Irina E. Chazova. Pulmonary hypertension and metabolic disorders. Systemic Hypertension. 2024;21(1):37-46 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-37-46>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 21.02.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 11.03.2024

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелым заболеванием и при отсутствии лечения имеет неблагоприятный прогноз [1]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) может считаться одним из наиболее сложных вариантов ЛГ в плане подходов к диагностике и лечению. Достижения фармакологии за последние 20 лет позволили предложить пациентам с ЛАГ несколько групп лекарственных препаратов, оказывающих положительное влияние не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. Широкое распространение ЛАГ-специфической терапии привело к увеличению 5-летней выживаемости пациентов с ЛАГ с 34% до более чем 60% [2-4]. В результате увеличения продолжительности жизни у данной группы пациентов врачи столкнулись с новой проблемой – на течение ЛАГ и общий прогноз стали оказывать значимое влияние сопутствующие заболевания, как известные на момент постановки диагноза, так и установленные в последующем. Этот факт согласуется с современными данными, согласно которым с возрастом значительно увеличивается коморбидность [5]. Сопутствующие заболевания могут также влиять на возможные подходы к медикаментозному лечению ЛАГ [6], а некоторые из них могут вносить и самостоятельный вклад в развитие легочной ЛГ – прежде всего 2 и 3 групп (табл. 1).

Один из наиболее часто встречающихся компонентов в составе коморбидной патологии – метаболический синдром (МС), который также называют «пандемией XXI века». Его распространенность в мире составляет, в зависимости от используемых критериев диагностики, от 10 до 40% [8, 9]. Основные компоненты метаболического синдрома – это увеличение массы висцерального жира (более общая характеристика – увеличение массы тела), артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного, липидного, а также пуринового обмена. Кроме того, МС часто характеризуется наличием синдрома нарушения дыхания во время сна, который тоже включается в общую схему патогенеза. В настоящей статье будут рассмотрены отдельные составляющие МС во взаимосвязи с развитием, течением и прогнозом ЛАГ, а также некоторыми другими группами ЛГ.

Ожирение и нарушение дыхания во время сна

Известно, что ожирение является фактором, определяющим развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время появляются данные о влиянии ожирения на развитие ЛГ. Так, по результатам французского регистра по ЛГ, среди 1255 пациентов с идиопатической ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов, и

наследуемой ЛАГ 30% больных страдали ожирением [10]. Схожие результаты были получены в американском регистре PHAR, по данным которого 33% больных ЛАГ имели избыточную массу тела и 40% пациентов страдали ожирением [11]. Кроме того, косвенно подтверждают взаимосвязь ожирения и ЛГ результаты небольшого наблюдательного исследования, в ходе которого изучалось влияние бариатрического хирургического лечения на регрессирование ЛГ. Было показано, что после операции у 75% пациентов отмечалось снижение давления в легочной артерии, а в 67% случаев стало возможным проведение дезэскалации ЛАГ-специфической терапии [12].

По данным последних лет основными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию ЛГ при ожирении, являются воспаление, окислительный стресс и инсулинорезистентность [13]. При этом, особая роль отводится местному воспалению, обусловленному изменением эндокринной активности периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ). Основной функцией ПВЖТ является механическая поддержка сосудов, однако помимо этого она осуществляет секрецию хемокинов, цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 6), адипокинов (лептин, адипонектин, резистин) и других вазоактивных веществ [14]. В норме ПВЖТ секретирует вазодилатирующие факторы, обладает противовоспалительными и антипролиферативными свойствами, однако при ожирении вследствие гипертрофии и гипоксии адипоцитов функциональная активность ПВЖТ изменяется, что приводит к усилению провоспалительного и вазоконстрикторного эффектов [15].

Прицельным объектом изучения стал один из гормонов ПВЖТ – адипонектин, протективный фактор, регулирующий активность NO-синтазы и уровень NO [16]. При развитии инсулинорезистентности снижается экспрессия рецепторов адипонектина, как следствие, уменьшается его защитное действие. Кроме того, доказано, что снижение уровня адипонектина и аполипопротеина Е способствуют

активации фактора роста тромбоцитов, обуславливающего пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в т.ч. легочной артерии [14].

Другим возможным патогенетическим фактором, влияющим на развитие ЛГ при ожирении, является окислительный стресс. Вследствие инфильтрации ПВЖТ макрофагами происходит активация никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, увеличивается образование супероксид-анион радикала (O₂⁻) и пероксида водорода (H₂O₂), высокие концентрации которых уменьшают образование NO и увеличивают высвобождение сосудосуживающих факторов [14]. С учетом механизмов, реализуемых с участием адипонектина, может быть перспективной разработка лекарственных препаратов, воздействующих на данный адипокин. В животных моделях показано влияние адипонектина, введенного внутривенно, на развитие обратного ремоделирования легочной артерии у мышей, подверженных гипоксии. Также продукцию адипонектина повышают тиазолидиндионы, блокаторы рецепторов ангиотензина 2 типа, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [17, 18].

Помимо местного воспаления ожирение также ведет к развитию системного воспаления. Измененные адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, в т.ч. ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 [19]. Вероятно, можно говорить о связи низкоинтенсивного воспаления, в частности индуцированного ожирением, и ЛАГ. В 1995 году были получены данные о значимом повышении уровня ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 у пациентов с ЛАГ [20]. В 2010 г. в работе Soon et al. была впервые выявлена корреляция между уровнем ФНО-α, интерферона γ, а также большого числа ИЛ (-1β, -2, -4, -5, -8, -10) и прогнозом пациентов с идиопатической и наследственной ЛАГ [21].

Несмотря на имеющиеся данные о влиянии ожирения на развитие ЛАГ (1 группа ЛГ), необходимо отметить, что в большинстве случаев формирование ЛГ у пациентов с ожирением происходит вследствие патологии левых отде-

Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ [7]

Table 1. Clinical classification of PH [7]

<p>I группа. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия 1.2. Наследственная: 1.2.1. Мутации гена BMPR2 1.2.2. Другие мутации кандидатных генов 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальной гипертензией 1.4.4. Врожденными пороками сердца 1.4.5. Шистосомозом 1.5. ЛАГ с длительным ответом на БКК 1.6. ЛАГ с явными чертами веноокклюзионной болезни/ гемангиоматоза легочных капилляров 1.7. Персистирующая ЛГ новорожденных</p>	<p>II группа. Легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца: 2.1. ЛГ вследствие СНнФВ 2.2. ЛГ вследствие СНсФВ 2.3. Клапанная патология 2.4. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ</p>
<p>IV группа. ЛГ из-за обструкции легочной артерии: 4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.2. Другие причины обструкции легочной артерии</p>	<p>III группа. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией: 3.1. ХОБЛ 3.2. Рестриктивные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивным паттерном 3.4. Гипоксия без заболеваний легких 3.5. Аномалии развития легких</p> <p>V группа. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания: 5.1. Гематологические заболевания 5.2. Системные и метаболические нарушения 5.3. Другие 5.4. Сложные врожденные пороки сердца</p>

Примечание/ Note: BMPR2 – рецептор костного морфогенетического белка II типа (BMPR2 – Bone morphogenetic protein receptor type II), БКК – большой круг кровообращения (SC – systemic circulation), ВИЧ – вирус иммунодефицита человека (HIV – Human immunodeficiency virus), ЛАГ – легочная артериальная гипертензия (PAH – pulmonary artery hypertension), ЛГ – легочная гипертензия (PH – pulmonary hypertension), СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction), СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction), ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (COPD – chronic obstructive pulmonary disease).

лов сердца (2 группа ЛГ) или вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии (3 группа ЛГ). С развитием ЛГ при ожирении связано несколько кардиопульмональных состояний, таких как «кардиомиопатия ожирения», СОАС, синдром Пиквика [22].

Исключением из ассоциированных состояний представляется прием аноректиков с целью снижения массы тела, который может привести к развитию ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов (1 группа). В исследовании IPPS было доказано, что использование аноректиков, в частности фенфлурамина и дексфенфлурамина, ассоциировано с шестикратным увеличением риска возникновения ЛАГ [23]. Механизмы развития ЛАГ при приеме аноректиков изучаются. Известно, что аминорекс, фенфлурамин и дексфенфлурамин ингибируют калиевые каналы, что в свою очередь приводит к открытию кальциевых каналов L-типа, обуславливающих вазоконстрикцию легочных артериол [24].

ЛГ при «кардиомиопатии ожирения» связана с формированием эксцентрической гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ожирением вследствие увеличения пред- и постнагрузки [13]. Впоследствии развивается посткапиллярная ЛГ. Одним из вероятных механизмов возникновения «кардиомиопатии ожирения» является инфильтрация кардиомиоцитов липидами, обуславливающая запуск процессов апоптоза и фиброза в миокарде [22].

Синдром Пиквика (синдром ожирения-гиповентиляции) и СОАС, часто встречаемые состояния у пациентов с ожирением, ассоциированы с развитием ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии (3 группа ЛГ). Синдром Пиквика характеризуется гипоксемией и гиперкапнией во время бодрствования и отмечается у 31% пациентов с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м² [24]. При этом ЛГ формируется у 50% пациентов с диагностированным синдромом ожирения-гиповентиляции [22]. СОАС представляет собой состояние, ведущим проявлением которого является нарушение дыхания obstructивного генеза во время сна. СОАС встречается у 40% пациентов с ожирением [25]. В то же время ЛГ у пациентов с СОАС по разным данным выявляется в 17-50% случаев [22]. Как при Пиквикском синдроме, так и при СОАС предпосылками к развитию ЛГ являются гипоксемия, гиперкапния и ацидоз, вследствие которых формируется патологическая гипоксическая вазоконстрикция с последующим ремоделированием легочных сосудов [14]. Стоит отметить, что синдром гиповентиляции-ожирения ассоциирован с более тяжелой ЛГ, чем СОАС. Основным методом лечения данных состояний является снижение массы тела и проведение неинвазивной вентиляции легких (CPAP-терапии).

Ожирение также в некоторой степени ассоциировано с развитием хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ). Низкоинтенсивное воспаление и инсулинорезистентность при ожирении повышают риск тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и, следовательно, ХТЭЛГ. Пациенты, страдающие ожирением, имеют более высокий риск формирования ЛГ после первого эпизода ТЭЛА в связи с малоподвижным образом жизни и более высоким уровнем активности прокоагулянтных факторов [22]. Несколько противоречиво выглядят результаты небольшого японского исследования, по дан-

ном которого при проведении транслюминальных баллонных ангиопластик у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ отмечалось улучшение не только функционального статуса и гемодинамических параметров, но и достоверно увеличивался ИМТ (до ТЛА 23,3±3,4, после ТЛА 24,1±2,8, $p<0,05$) [26]. В небольшом отечественном ретроспективном исследовании на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в 2022 году на группе из 50 пациентов также было показано достоверное увеличение массы тела с 77,3±17,7 до 79,1±17,6 кг ($p=0,005$) и ИМТ с 26,9±5,6 до 27,5±5,6 кг/м² ($p=0,004$) через 10,8±13,7 месяцев после 5,1±2,5 этапов ТЛА, при этом положительная динамика массы тела была отмечена преимущественно в группе пациентов с исходной ИМТ <25 кг/м².

Важным представляется изучение влияния ожирения на прогноз у пациентов с ЛГ. По данным одних исследований ожирение не оказывает существенного влияния на смертность пациентов с ЛГ. При анализе французского регистра пациентов с ЛАГ, значимой связи между ожирением и смертностью в общей популяции выявлено не было (HR 1,0; 95% CI 0,99-1,01; $p=0,46$), однако отмечалось повышение смертности среди пациентов моложе 65 лет, страдающих ожирением (HR 3,01; 95% CI 1,56-5,79; $p=0,001$) [10]. Результаты шотландского регистра не выявили взаимосвязи выживаемости у пациентов с идиопатической и наследуемой ЛАГ с сопутствующим ожирением [27]. Тем не менее, в нескольких работах описывается такой феномен как «парадокс ожирения», то есть улучшение прогноза у пациентов с ожирением 1 степени и избыточной массой тела по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. По данным Zafir et al. ожирение ассоциировано со снижением смертности у пациентов как с прекапиллярной, так и посткапиллярной ЛГ [28]. Результаты двух американских регистров REVEAL и PHAR также свидетельствуют о существовании «парадокса ожирения» [6, 11]. Исследование 2017 года показало снижение внутригоспитальной летальности у пациентов с ЛАГ и ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [29]. При этом, точные механизмы возникновения «парадокса ожирения» остаются неизвестными.

Нарушение углеводного обмена

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с ЛГ заболеваемость диабетом выше, чем в общей популяции [30]. При этом у пациентов с диабетом чаще встречается идиопатическая ЛАГ, чем ХТЭЛГ (15,8% по сравнению с 5,3%, OR=0,22, $p<0,0001$) [31]. По данным регистра REVEAL, СД 2 типа оказывает непосредственное влияние на выживаемость пациентов с ЛГ. Так у больных ЛАГ и СД 10-летняя выживаемость значительно ниже, чем у больных ЛАГ без СД [6]. С другой стороны, хорошо контролируемый диабет (уровень HbA1c менее 5,7%) у пациентов с ЛГ был ассоциирован с большей выживаемостью [32]. Аналогичные данные по выживаемости пациентов с СД и ЛАГ представлены и в других исследованиях (рис. 1) [33].

Точного механизма влияния СД на течение ЛГ в настоящее время неизвестно. В патогенезе ЛАГ есть место повышению уровня воспалительных цитокинов и других факторов, которые приводят к резистентности к инсулину

[34]. В то же время при СД происходит активация провоспалительного и пролиферативного механизмов, приводящих к микро- и макрососудистым изменениям в легких, что может вносить свой вклад в развитие и обострение ЛГ. Было показано, что гипергликемия приводит к альвеоларно-капиллярной микроангиопатии [35]. Одним из молекулярных механизмов воздействия СД на легкие являются рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE), которые экспрессируются в легких и способствуют развитию воспалительного процесса в сосудистой стенке у пациентов с диабетом [36]. Кроме того, СД способствует развитию эндотелиальной дисфункции легочных артерий из-за усиленной продукции супероксида, что приводит к увеличению активности сосудосуживающих и снижению активности сосудорасширяющих веществ [37].

СД способствует развитию изменений в структуре миокарда, вызывая периваскулярный и интерстициальный фиброз, который приводит к систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и повышает риск развития сердечной недостаточности [38, 39]. Поскольку функция правого желудочка является одним из основных факторов, определяющим выживаемость при ЛАГ, большой интерес представляет изучение влияния СД на правый желудочек. Среди пациентов с ЛАГ наличие инсулинорезистентности связано с высоким риском госпитализации по поводу правожелудочковой сердечной недостаточности и смертностью [40]. Появляется все больше данных, указывающих на то, что СД ускоряет фиброз правых отделов сердца за счет активации тромбоцитарного фактора роста, и индукции эндотелина-1 [41, 42]. Снижение функции правого желудочка у пациентов с ЛАГ и СД также может происходить за счет снижения эластичности легочных сосудов и увеличения постнагрузки, что в свою очередь приводит к ремоделированию правого желудочка и может отрицательно сказаться на выживании пациентов

[43, 44]. Эти данные подтверждаются более высоким давлением в правом желудочке (14 ± 8 мм рт. ст. против 10 ± 5 мм рт. ст., $p < 0,001$) и средним давлением заклинивания легочных капилляров ($17,2 \pm 7,8$ мм рт. ст. против $12,4 \pm 6,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$) у пациентов с СД по сравнению с пациентами без него [45].

Пациенты с СД зачастую имеют избыточную массу тела или ожирение, дополнительно приводя к ограничению двигательного режима. Результаты теста 6-минутной ходьбы хуже у пациентов с диабетом, чем у пациентов без него, что может быть связано как со снижением общей физической активности, так и с развитием сердечно-сосудистых осложнений [45].

Исследование некоторых гипогликемических препаратов продемонстрировало благоприятное действие на течение ЛГ. Метформин способствует уменьшению легочного фиброза [46, 47]. Агонисты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором, на животных моделях продемонстрировали антипролиферативные и противовоспалительные свойства за счет подавления воспалительных цитокинов [48]. Препараты сульфонилмочевины способствуют расслаблению мышц дыхательных путей у мышей [49]. В лабораторных условиях препараты из группы глюкагоноподобного пептида-1 приводили к улучшению функции эндотелия и релаксации гладкомышечных клеток легочной артерии человека через NO-опосредованное воздействие [50].

Таким образом, СД и ЛГ тесно связаны. Диабетические микро- и макрососудистые повреждения могут влиять на легочную сосудистую систему, повышая ее восприимчивость к развитию и прогрессированию легочной гипертензии, и могут играть роль в прогнозе и выживаемости пациентов. Важное клиническое значение имеют вмешательства, направленные на повышение чувствительности к инсулину у пациентов с ЛАГ.

Нарушение липидного обмена

Согласно современным представлениям липиды могут поступать в организм с пищей и синтезироваться в печени. Показатели липидного профиля, в частности, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов ассоциированы с риском сердечно-сосудистых осложнений, под которыми подразумеваются, прежде всего, фатальные и нефатальные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [51]. Однако состояние липидного обмена для пациентов с ЛГ требует отдельного подхода.

В 2010 году было опубликовано исследование Heresi et al., в котором при сравнении 69 пациентов с ЛАГ и 229 пациентов из группы контроля были отмечены более низкие уровни ХС ЛПВП в группе ЛАГ, а также более высокий риск летального исхода и клинического ухудшения для пациентов с уровнем ХС ЛПВП менее 35 мг/дл среди пациентов с ЛАГ [52]. В 2016 году положительное влияние ХС ЛПВП на выживаемость также было показано Larsen et al. По результатам Al-Naamani et al. в 2016 году повышение уровня ХС ЛПВП было ассоциировано с более низким функциональным классом (отношение шансов 2,11 при увеличении ХС ЛПВП на 15 мг/дл) [53]. Точный механизм протективного действия ХС ЛПВП при ЛАГ оста-

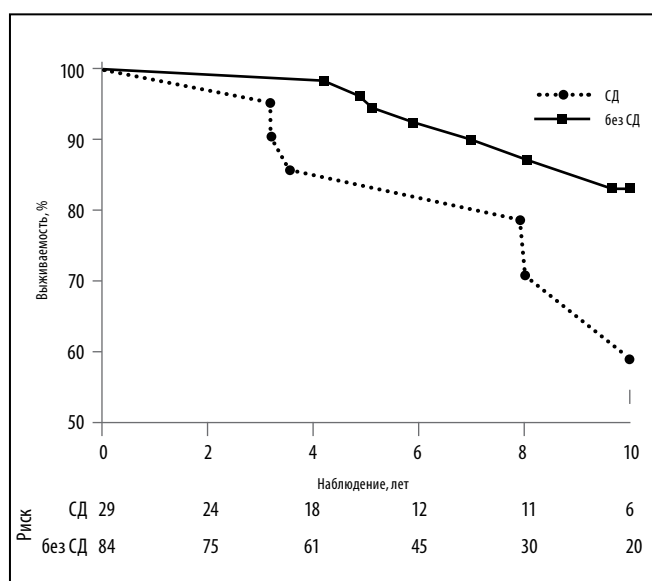


Рисунок 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у больных ЛАГ с СД и без СД. $p=0,04$ [адаптировано из Benson et al., 2014]
Figure 1. Kaplan-Meier survival curves in patients with PAH with and without diabetes. $p=0,04$ [adapted from Benson et al., 2014]

ся неясным, возможные его варианты представлены в таблице 2 [54].

При ХТЭЛГ уровень ХС ЛПВП по данным Khirfan et al., 2018 имеет отрицательную корреляцию с размерами правого желудочка по данным эхокардиографии и послеоперационным уровнем легочного сосудистого сопротивления ($r=-0,37$, $p=0,049$), при отсутствии ассоциации с тяжестью и прогнозом заболевания [55]. Тот же автор в 2021 году приводит данные об отрицательной корреляции содержания белка АроА-I (основного компонента липопротеидов высокой плотности) со средним давлением в правом предсердии ($r=-0,32$, $p=0,013$) и N-уровнем конечного мозгового натрийуретического пептида ($r=-0,31$, $p=0,038$) [56].

Общий холестерин как биомаркер для ЛГ анализировался в относительно небольшом числе исследований. Например, в корейском регистре ХТЭЛГ (данные 2016 года) более низкий уровень общего холестерина был ассоциирован с увеличением смертности, однако отношение рисков составило 0,982 при 95% ДИ 0,965-0,999, $p=0,037$ [57]. В исследовании Huang et al., 2022 приведены аналогичные данные по отрицательной корреляции уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и систолического давления в ЛА, а также в целом более низком уровне ХС ЛПНП у пациентов с ЛАГ и системной красной волчанкой [58]. Возможные причины более низкого уровня ХС ЛПНП при ЛАГ – хроническое воспаление, сниженное питание, нарушение синтетической функции печени [59].

В метаанализе 2022 года (включено 6 исследований пациентов с ЛАГ, получающих ЛАГ-специфическую терапию), у пациентов с ЛАГ определялись более низкие уров-

ни ХС ЛПНП: $-15,82$ мг/дл (95%ДИ $-26,18--5,46$, $p<0,00001$) по сравнению с контрольной группой [59]. ХС ЛПНП не имел связи с параметрами гемодинамики и теста 6-минутной ходьбы, уровнем N-концевого мозгового натрийуретического пептида или ИМТ, но имел отрицательную ассоциацию с 3-летней выживаемостью: отношение рисков 0,18 ммоль/л (95% ДИ 0,07-0,47, $p<0,01$) [60]. Кроме низкого уровня ХС ЛПНП у пациентов с ЛАГ был отмечен низкий уровень общего холестерина и триглицеридов по сравнению с контрольной группой: $-17,70$ мг/дл (95% ДИ $-24,15--11,26$, $p<0,00001$) и $-32,56$ мг/дл (95% ДИ $-54,17--10,94$, $p=0,004$), соответственно. В то же время данный метаанализ не выявил статистически значимой связи уровня ХС ЛПВП с наличием ЛАГ [59].

Интересны результаты японского исследования динамики показателей липидного профиля у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ до и после серии баллонных ангиопластик легочной артерии: по данным Tatebe et al., 2016 после эндоваскулярного лечения отмечалось увеличение уровня общего ХС с 202 до 214 мг/дл, ХС ЛПНП со 120 до 127 мг/дл [26]. В то же время по данным отечественного исследования на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России после серии ангиопластик у пациентов с ХТЭЛГ было обнаружено увеличение уровня ЛПВП с 1,20 до 1,31 ммоль/л и снижение уровня триглицеридов с 1,31 до 1,21 ммоль/л.

Гиперурикемия

Мочевая кислота образуется в организме человека в процессе метаболизма пуринов – продуктов деградации

Таблица 2. Потенциальные механизмы защиты сосудов малого круга кровообращения [адаптировано из Jonas et al., 2016]

Table 2. Potential mechanisms of protection of vessels of the pulmonary circulation [adapted from Jonas et al., 2016]

Биологическая активность ХС ЛПВП	Потенциальные механизмы сосудистой защиты
Сосудо-расширяющая активность	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция образования NO • Высвобождение простаглицлина • Снижение образования активных форм кислорода
Противо-воспалительные свойства	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление молекулы адгезии • Торможение активации моноцитов • Down-регуляция провоспалительных макрофагов • Ингибирование передачи сигналов NFκB и ФНО-α в эндотелиальные клетки
Антиоксидантные свойства	<ul style="list-style-type: none"> • Защита ХС ЛПНП от окисления • Ингибирование выработки супероксида в клетках
Цитопротекция	<ul style="list-style-type: none"> • Защита эндотелиальных клеток от апоптоза • Модуляция митохондриального транспорта электронов • Снижение выработки супероксида в клетках • Антиапоптотическая передача сигналов через ABCG1 • Защита от деградации внеклеточного матрикса за счет ингибиторов серпинпептидазы
Модуляция метаболизма глюкозы	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина поджелудочной железой • Снижение инсулинорезистентности • Модуляция гомеостаза холестерина • Модуляция метаболизма адипоцитов
Регуляция активации тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование агрегации тромбоцитов • Антитромботическое действие на эндотелий • Увеличение производства NO • Ингибирование высвобождения кальция
Регуляция экспрессии генов	<ul style="list-style-type: none"> • Транспорт малых некодирующих микроРНК

Примечание/ Note: ABCG1 – АТФ-связывающие кассетные транспортер G1 (ABCG1 – ATP-binding cassette sub-family G member 1); NFκB – ядерный фактор «каппа-би» (NFκB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); NO – оксид азота (NO – nitric oxide), ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа (TNF-α – tumor necrosis factor α).

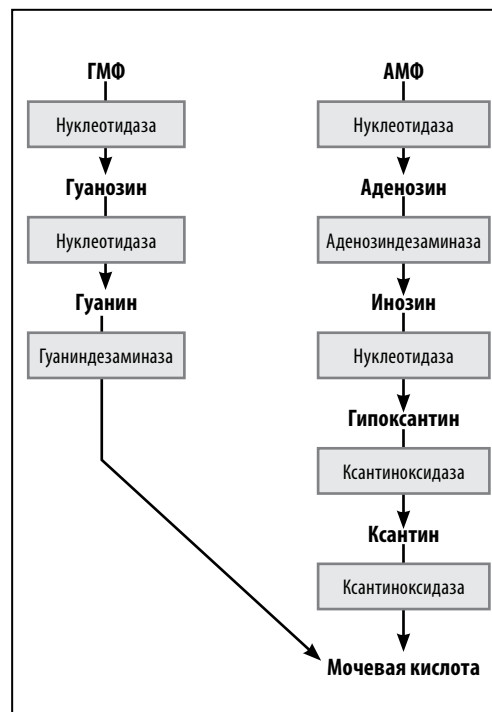


Рисунок 2. Пути образования мочевой кислоты в организме человека [адаптировано из Maiuolo et al, 2016]

Figure 2. Pathways of uric acid formation in humans [adapted from Maiuolo et al, 2016]

Примечание/ Note: АМО – аденозинмонофосфат (AMP – adenosine monophosphate); ГМО – гуанозинмонофосфат (GMP – guanine monophosphate).

аденозинтрифосфата, дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот и некоторых других соединений. Промежуточные метаболиты, аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат имеют разные пути преобразования в мочевую кислоту: в первом пути принимают участие ферменты нуклеотидаза, аденозиндезаминаза и ксантиноксидаза, во втором – нуклеотидаза и гуаниндезаминаза (рис. 2). Две трети образующейся мочевой кислоты выводится через почки, одна треть – через желудочно-кишечный тракт [61].

Гиперурикемия встречается у 79% пациентов с ЛАГ [62]. Причинами повышения уровня мочевой кислоты при легкой гипертензии могут быть: тканевая гипоксия (1, 2 и 4 группы ЛГ), разрушение эритроцитов (ЛГ 5 группы – при гематологических заболеваниях), гиперинсулинемия (вызывает увеличение реабсорбции мочевой кислоты в проксимальных канальцах, например, при обструктивном апноэ сна и МС – 3 группа ЛГ), при терминальной почечной недостаточности (и соответствующем нарушении выведения мочевой кислоты). Важно отметить, что молекула мочевой кислоты обладает одновременно как окислительными, так и антиоксидантными свойствами.

Мочевая кислота является мощным антиоксидантом, и более половины антиоксидантной способности крови у людей приходится на ион гидроурата. Мочевая кислота может участвовать в реакциях нейтрализации различных окислителей, таких как супероксидный анион, гидроксильный радикал и пероксинитрит. Также мочевая кислота может защищать эндотелиальные клетки от экзогенно применяемых оксидантов. Однако она является антиоксидантом только в гидрофильной среде и проявляет такие свойства при достаточно коротком эпизоде повышения ее уровня, что является ограничением антиоксидантного действия. С другой стороны, гиперурикемия снижает продукцию оксида азота и увеличивает количество окси-

дантов в эндотелии [63], приводит к эндотелиальной дисфункции [64]. Мочевая кислота реагирует с окислителями, запуская цепную реакцию образования свободных радикалов, вызывая тем самым и окислительное повреждение клеток. Кроме того, мочевая кислота и связанные с ней радикалы могут действовать как биологически активные провоспалительные факторы [65].

Все предполагаемые пути влияния гиперурикемии на механизмы патогенеза ЛГ сводятся к двум ключевым процессам: вазоконстрикции и ремоделированию сосудистой стенки (рис. 3) [66].

Относительная доступность и простота определения, достаточно давняя история изучения гиперурикемии как универсального маркера неблагоприятного исхода у больных с сердечной недостаточностью [67] и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями привели к тому, что уже с 1999 года специалисты в области ЛГ стали задаваться вопросом о влиянии уровня мочевой кислоты на риск развития, тяжесть и прогноз ЛГ, возможном положительном эффекте коррекции ее уровня на течение ЛГ. В работе Hoerer et al. 1999 года на 39 пациентах была показана корреляция уровня мочевой кислоты и сердечного индекса ($r=-0,48$; $p=0,0021$), среднего давления в правом предсердии ($r=0,83$; $p<0,0001$), однако корреляции со средним давлением в легочной артерии выявлено не было [62]. В том же году Nagaуа et al. опубликовали данные по 90 пациентам с ЛАГ. При сравнении с контрольной группой того же возраста уровень мочевой кислоты был достоверно выше в группе ЛАГ, определялась корреляция уровня мочевой кислоты с сердечным выбросом ($r=-0,52$; $p<0,001$), общим легочно-сосудистым сопротивлением ($r=0,57$; $p<0,001$). Также отмечалось независимое влияние высокого содержания мочевой кислоты в сыворотке крови на повышение риска смерти и более тяжелый функциональный класс у пациентов с гиперурикемией [68]. Данные Voelkel et al. в 2000

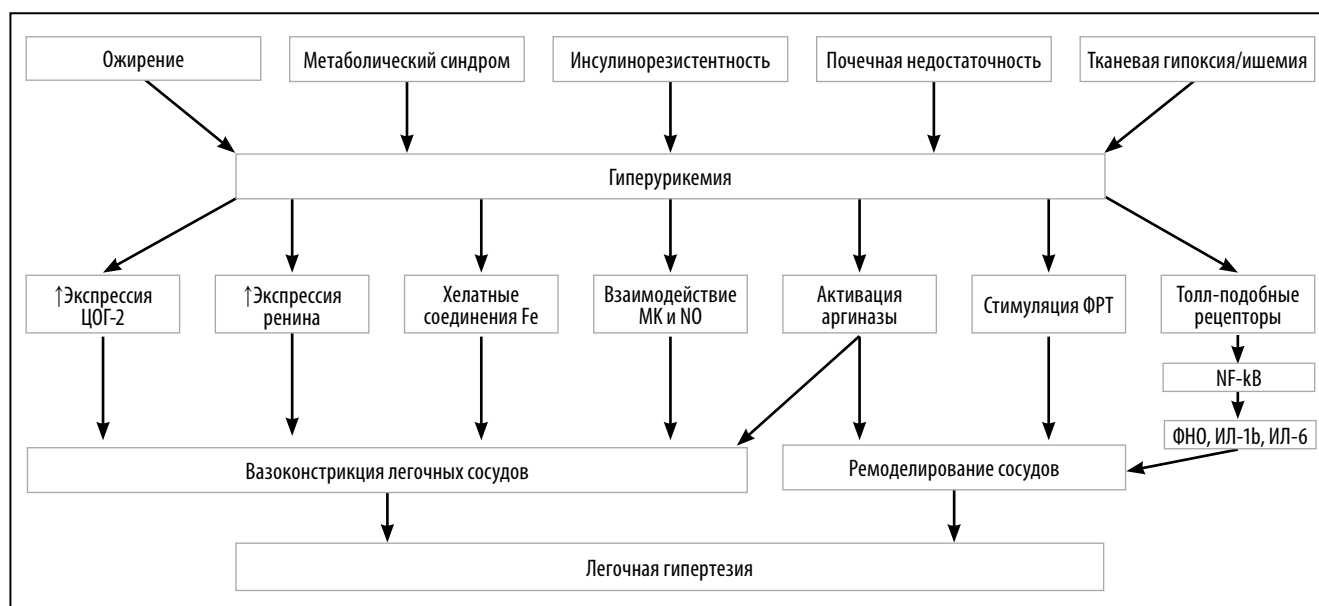


Рисунок 3. Причины развития гиперурикемии и пути ее влияния на легочную гипертензию [адаптировано из Zharikov et al., 2010]

Figure 3. Causes of hyperuricemia and how it influences pulmonary hypertension [adapted from Zharikov et al., 2010]

Примечание/ Note: ИЛ-1b – интерлейкин 1b (IL-1b – interleukin 1b); ИЛ-6 – интерлейкин 6 (IL-6 – interleukin 6); ФНО – фактор некроза опухолей (TNF – tumor necrosis factor); ФРТ – фактор роста тромбоцитов (PDGF – platelet derived growth factor); ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа (COX-2 – cyclo-oxygenase-2); МК – мочевая кислота (UA – uric acid); NF-kB – ядерный фактор «каппа-би» (NF-kB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); NO – оксид азота (NO – nitric oxide).

году подтвердили положительную корреляцию между гиперурикемией и давлением в правом предсердии. Кроме того, была показана связь давления в легочной артерии с уровнем мочевой кислоты и возможность его снижения при длительной инфузии простаглицина [69]. В 2014 году Dhaun et al. показали также, что применение антагонистов эндотелиновых рецепторов снижает содержание мочевой кислоты в сыворотке у пациентов с ЛАГ, и это снижение связано как с улучшением выживаемости, так и с более длительным временем до клинического ухудшения [70]. Исследование 2008 года Chrysohoou et al. показало отрицательную корреляционную связь между уровнем мочевой кислоты и систолической функцией правого и левого желудочка [71].

В 2011 году было обнаружено, что мутация в гене митохондриальной транспортной серил-РНК синтетазы (Seryl-tRNA Synthetase) может приводить к гиперурикемии, ЛГ, почечной недостаточности и алкалозу (т.н. HUPRA синдром) [72, 73].

Обобщение данных по гиперурикемии при ЛГ было проведено в 2019 году Kang et al. Опубликованный мета-анализ включал 26 исследований (из них 22 – с пациентами с ЛАГ, 1 – с интерстициальным заболеванием легких, 1 – с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), 1 – с серповидно-клеточной анемией, 1 – после трансплантации почки) по взаимосвязи гиперурикемии и ЛГ. Был подтвержден более высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с ЛГ, чем у здоровых лиц. При исключении влияния диуретической терапии, почечной недостаточности более высокие уровни мочевой кислоты также отмечались у лиц с ЛГ. Мета-анализ взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и последующим развитием ЛГ выявил отношение шансов 2,32 (95% ДИ, 1,05-5,15) развития заболевания у лиц с гиперурикемией. Также у пациентов с гиперурикемией по сравнению с пациентами с нормоурикемией определялись более высокие значения систолического и среднего давления в легочной артерии. Среди пациентов с ЛГ лица с гиперурикемией имели на 19% выше риск летального исхода, чем лица с нормоурикемией. Степень взаимосвязи смертности и гиперурикемии зависела от группы ЛГ и ассоциированного заболевания [74].

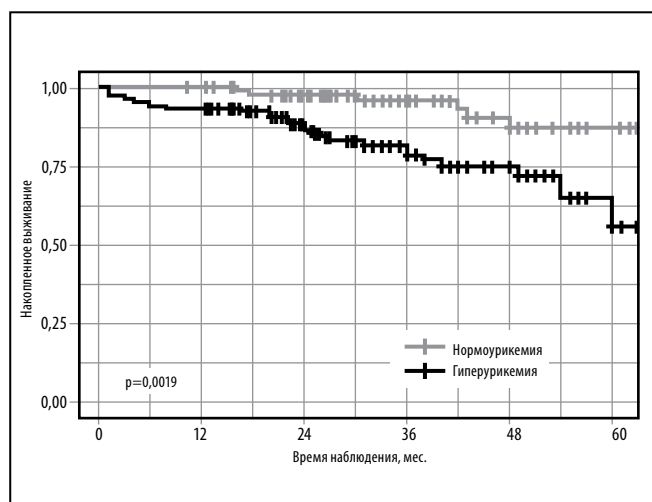


Рисунок 4. Выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от уровня мочевой кислоты [адаптировано из Yan et al., 2022]

Figure 4. Survival of patients with PAH according to uric acid levels [adapted from Yan et al., 2022]

Одно из последних исследований по взаимосвязи ЛАГ и содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови было опубликовано Yan et al. в 2022 году. Среди 207 пациентов с идиопатической ЛГ 58,5% имели гиперурикемию (несколько более низкие значения распространенности гиперурикемии у пациентов этой группы могут быть объяснены более молодым возрастом пациентов по сравнению с другими исследованиями, в которых участвовали лица с различными формами ЛАГ). Высокий сывороточный уровень мочевой кислоты ассоциировался с более низким сердечным индексом ($r=-0,47$; $p<0,001$) и более высоким уровнем легочного сосудистого сопротивления ($r=0,36$; $p<0,001$). При медиане наблюдения 34 месяца было зафиксировано 34 летальных исхода, т.е. смертность составила 15,5%. Пациенты с гиперурикемией имели достоверно худший профиль выживаемости (рис. 4). Риск смерти в группе гиперурикемии был выше в 2,6 раза, еще больше повышаясь в у лиц моложе 30 лет и женщин. Высокая вариабельность уровня мочевой кислоты также ассоциировалась с повышением риска летального исхода [75].

Таким образом, к настоящему времени доказана взаимосвязь гиперурикемии с более высоким риском развития, худшим прогнозом ЛАГ, большей функциональной и гемодинамической тяжестью состояния пациентов. Однако значение клинического мониторинга, основанного на определении мочевой кислоты, снижается за счет частого назначения диуретиков и аллопуринола больным с ЛАГ [76]. В то же время данные мета-анализа 35 рандомизированных контролируемых исследований применения гипоурикемической терапии при подагре (без уточнения наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии) не указывают на различия в сердечно-сосудистых событиях [77]. Достоверные данные о положительном влиянии гипоурикемической терапии на течение и прогноз ЛГ в настоящее время отсутствуют.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной гипертензией неразрывно связано с увеличением бремени сопутствующей патологии. Метаболический синдром и его место в развитии и прогрессировании легочной гипертензии остается не вполне ясным. С одной стороны, его отдельные составляющие могут быть рассмотрены как факторы риска (а для гиперлипидемии – как защитные факторы) развития легочной гипертензии. С другой – как маркеры, ассоциированные с прогнозом и тяжестью заболевания. Особого внимания требует изучение двух «парадоксов»: улучшения прогноза заболевания у пациентов с избыточной массой тела/ожирением, а также с относительно более высоким уровнем ХС ЛПНП.

Патогенетические механизмы взаимного влияния легочной гипертензии и метаболического синдрома основаны на процессах хронического воспаления, инсулинорезистентности и усиления вазоконстрикции, ремоделирования легочных сосудов. Дополнительное исследование указанных механизмов позволит обеспечить более комплексный подход и эффективную терапию основной и сопутствующей патологии.

Список литературы/ References:

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(1):78-122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122> [Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian clinical guidelines on 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>]
2. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. JAMA. 2022;327(14):1379. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>
3. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. Chest. 2011;139(1):128-137. <https://doi.org/10.1378/chest.100-0075>
4. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The giessen pulmonary hypertension registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2017;36(9):957-967. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>
5. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66> [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidity pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>]
6. Poms AD, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;144(1):169-176. <https://doi.org/10.1378/chest.111-3241>
7. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683> [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>]
8. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации // Министерство здравоохранения РФ. – 2013. – 42 с. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DfAHURp4skHcYnDJoFJAeGQChAC> [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome: clinical recommendations // Ministry of Health of the Russian Federation. – 2013. – 42 p. [Electronic resource]. URL: <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DfAHURp4skHcYnDJoFJAeGQChAC>]
9. Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. – Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2017. – 60 с. [Yu.P. Uspenskiy, Yu.V. Petrenko, Z.Kh. Gulunov et al. Metabolic syndrome. Textbook. – St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2017. – 60 p. (In Russ.)]
10. Weathersald J, Huerfias A, Boucly A, et al. Association between BMI and obesity with survival in Pulmonary arterial hypertension. Chest. 2018;154(4):872-881. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.006>
11. Min J, Feng R, Badesch D, et al. Obesity in pulmonary arterial hypertension. The Pulmonary Hypertension Association Registry. Annals of the American Thoracic Society. 2021;18(2):229-237. <https://doi.org/10.1513/annats.202006-612oc>
12. Sheu EG, Channick R, Gee DW. Improvement in severe pulmonary hypertension in obese patients after laparoscopic gastric bypass or sleeve gastrectomy. Surgical Endoscopy. 2015;30(2):633-637. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4251-5>
13. Vrigkou E, Vassilatou E, Dima E, Langleben D, Kotanidou A, Tzanela M. The role of thyroid disorders, diabetes mellitus and estrogen exposure as potential modifiers for pulmonary hypertension. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(4):921. <https://doi.org/10.3390/jcm11040921>
14. Wahab A, Dey AK, Bandyopadhyay D, et al. Obesity, systemic hypertension, and pulmonary hypertension: A tale of three diseases. Current Problems in Cardiology. 2021;46(3):100599. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100599>
15. Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and pulmonary hypertension. Current Hypertension Reports. 2018;20(12). <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0899-2>
16. Perrotta F, Nigro E, Mollica M, et al. Pulmonary hypertension and obesity: Focus on adiponectin. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(4):912. <https://doi.org/10.3390/ijms20040912>
17. Yencescu M, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases plasma adiponectin levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. Nephron Clinical Practice. 2005;99(4):c115-c121. <https://doi.org/10.1159/000083929>
18. Wang M, Li Y, Zhou K, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves insulin sensitivity in the rat heart and a possible molecular mechanism. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;39(3):860-870. <https://doi.org/10.1159/000447796>
19. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2009;6(6):399-409. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.55>
20. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1995;151(5):1628-1631. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735624>
21. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2010;122(9):920-927. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.933762>
22. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: A review of Pathophysiologic Mechanisms. Journal of Obesity. 2012;2012:1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/505274>
23. Abenham L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-Suppressant Drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. New England Journal of Medicine. 1996;335(9):609-616. <https://doi.org/10.1056/nejm199608293350901>
24. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: Prevalence, effects, and outcome. The American Journal of Medicine. 2004;116(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.022>
25. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Medicine Reviews. 2017;34:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
26. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, et al. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation Journal. 2016;80(4):980-988. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-1212>
27. McLean LL, Pellino K, Brewis M, Peacock A, Johnson M, Church AC. The obesity paradox in Pulmonary arterial hypertension: The Scottish perspective. ERJ Open Research. 2019;5(4):00241-02019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00241-2019>
28. Zafrir B, Adir Y, Shehadeh W, Shteinberg M, Salman N, Amir O. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox." Respiratory Medicine. 2013;107(1):139-146. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.019>
29. Agarwal M, Agrawal S, Garg L, Lavie CJ. Relation between obesity and survival in patients hospitalized for pulmonary arterial hypertension (from a nationwide inpatient Sample Database 2003 to 2011). The American Journal of Cardiology. 2017;120(3):489-493. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.051>
30. Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hennes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant. 2011 Aug;30(8):904-11. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.02.016>
31. Simonneau G, Pepke-Zaba J, Mayer E, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thrombosis and Haemostasis. 2013;110(07):83-91. <https://doi.org/10.1160/th13-02-0097>
32. Belly MJ, Tiede H, Morty RE, et al. HbA1c in Pulmonary arterial hypertension: A marker of prognostic relevance? The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012;31(10):1109-1114. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.014>
33. Benson L, Brittain EL, Pugh ME, et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. Pulmonary Circulation. 2014;4(2):311-318. <https://doi.org/10.1086/675994>
34. Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. Nature Medicine. 2006;12(1):43-44. <https://doi.org/10.1038/nm106-43>
35. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. Thorax. 1984;39(7):529-534. <https://doi.org/10.1136/thx.39.7.529>
36. Brett J; Schmidt AM; Yan SD; Zou YS; Weidman E; Pinsky D; Nowygrod R; Neepor M; Przysiecki C; Shaw A. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. Am J Pathol. 1993 Dec;143(6):1699-712. PMID: 8256857.
37. Lopez-Lopez JG, Moral-Sanz J, Frazziano G, et al. Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2008 Nov;295(5):L727-32. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90354.2008>
38. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia. 2014;57(4):660-671. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>
39. Mandavia CH, Aroor AR, DeMarco VG, Sowers JR. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. Life Sciences. 2013;92(11):601-608. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.028>
40. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2008;33(2):318-324. <https://doi.org/10.1183/09031936.00000508>
41. Hua H, Goldberg HJ, Fantus IG, Whiteside CL. High glucose-enhanced mesangial cell extracellular signal-regulated protein kinase activation and A1(IV) collagen expression in response to endothelin-1. Diabetes. 2001;50(10):2376-2383. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.10.2376>
42. Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, Grandalano G, Schena FP. High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. The American journal of pathology. Am J Pathol. 1996 Dec;149(6):2095-106. PMID: 8952542.
43. Whitaker ME, Nair V, Sinari S, et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. The American Journal of Medicine. 2018;131(6): 702. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.046>
44. Lang IM, Palazzini M. The burden of Comorbidities in pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal Supplements. 2019;21(Supplement_K). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz205>
45. Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation. 2015;5(1):117-123. <https://doi.org/10.1086/679705>
46. Li L, Huang W, Li K, et al. Metformin attenuates gefitinib-induced exacerbation of pulmonary fibrosis by inhibition of TGF-beta signaling pathway. Oncotarget. 2015;6(41):43605-43619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6186>
47. Sato N, Takasaka N, Yoshida M, et al. Metformin attenuates lung fibrosis development via nox4 suppression. Respiratory Research. 2016;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0420-x>
48. Ito K, Shimada J, Kato D, et al. Protective effects of preischemic treatment with pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, on lung ischemia-reperfusion injury in rats. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2004;25(4):530-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2003.12.017>
49. Cui W, Zhang S, Cai Z, et al. The antidiabetic agent glibenclamide protects airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. Inflammation. 2014;38(2):835-845. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9993-z>
50. Han Y, Cho Y-E, Ayon R, et al. SGLT inhibitors attenuate no-dependent vascular relaxation in the pulmonary artery but not in the coronary artery. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Nov 1;309(9):L1027-36. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00167.2015>
51. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471> [Ezhov M.V., Kukharчук V.V., Sergienko I.V., 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>]
52. Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in Pulmonary arterial hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;182(5):661-668. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.201001-0007oc>
53. Al-Naamani N, Palevsky HJ, Lederer DJ, et al. Prognostic significance of biomarkers in Pulmonary arterial hypertension. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(1):25-30. <https://doi.org/10.1513/annats.201508-543oc>
54. Jonas K, Kopeć G. HDL cholesterol as a marker of disease severity and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(14):3514. <https://doi.org/10.3390/ijms20143514>
55. Khirfan G, Tejwani V, Wang X, et al. Plasma levels of high density lipoprotein cholesterol and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One. 2018 May 29;13(5):e0197700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197700>

56. Khirfan G, Li M, Wang X, DiDonato JA, Dweik RA, Heresi GA. Abnormal levels of apolipoprotein a-i in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2021;11(2):1-7. <https://doi.org/10.1177/20458940211010371>
57. Park SY, Lee SM, Shin JW, et al. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Korea: Results from the Korean Registry. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016;31(2):305-312. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.122>
58. Huang J, An Q, Zhang C-L, He L, Wang L. Decreased low density lipoprotein and the presence of pulmonary arterial hypertension among newly diagnosed drug naïve patients with systemic lupus erythematosus: D dimer as a mediator. *Exp Ther Med*. 2022 Jul 27;24(3):595. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11531>
59. Smits AJ, Botros L, Mol MAE, et al. A systematic review with meta-analysis of biomarkers for detection of pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Research*. 2022;8(2):00009-02022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2022>
60. Kopeć G, Waligóra M, Tyrka A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and survival in Pulmonary arterial hypertension. *Scientific Reports*. 2017 Feb 15;7:41650. <https://doi.org/10.1038/srep41650>
61. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 2016;213:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
62. Hoepfer M, Hohlfield J, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *European Respiratory Journal*. 1999;13(3):682-685. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13368299>
63. Feig DI, Nakagawa T, Ananth Karumanchi S, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney International*. 2004;66(1):281-287. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x>
64. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International*. 2005;67(5):1739-1742. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>
65. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2008;27(6-7):608-619. <https://doi.org/10.1080/15257770802138558>
66. Zharikov SI, Swenson ER, Lanasa M, Block ER, Patel JM, Johnson RJ. Could Uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? *Medical Hypotheses*. 2010;74(6):1069-1074. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.12.023>
67. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *EurHeart J* 1997; 18: 858–865. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352>
68. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(2):487-492. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9812078>
69. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117(1):19-24. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.19>
70. Dhaun N, Vachieri J-L, Benza RL, et al. Endothelin antagonism and uric acid levels in pulmonary arterial hypertension: Clinical Associations. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(5):521-527. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.01.853>
71. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Serum uric acid levels correlate with left atrial function and systolic right ventricular function in patients with newly diagnosed heart failure: The Hellenic Heart Failure Study. *Congestive Heart Failure*. 2008;14(5):229-233. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2008.00005.x>
72. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, et al. Mutations in the mitochondrial seryl-trna synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, Hupra syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88(2):193-200. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.12.010>
73. Linnankivi T, Neupane N, Richter U, Isohanni P, Tuynismaa H. Splicing defect in mitochondrial seryl-trna synthetase gene causes progressive spastic paresis instead of HUPRA syndrome. *Human Mutation*. 2016;37(9):884-888. <https://doi.org/10.1002/humu.23021>
74. Uk Kang T, Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Yim S-Y, Jun J-B. Association of hyperuricemia and pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Modern Rheumatology*. 2018;29(6):1031-1041. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1537555>
75. Yan L, Huang Z, Zhao Z, et al. The prognostic impact of serum uric acid on disease severity and 5-year mortality in patients with idiopathic pulmonary artery hypertension. *Frontiers in Medicine*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.805415>
76. Чазова, И.Е. Легочная гипертензия: монография / под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. – Москва: Практика, 2015. – 928 с. [Chazova, I.E. Pulmonary hypertension: monograph/ ed. I.E. Chazova, T.V. Martynyuk. – Moscow: Praktika, 2015. – 928 p.]
77. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2017;56(7):1144-1153. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex065>



ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

XII Евразийский конгресс кардиологов

15-16 мая 2024 г.
онлайн-трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Апрель 2024 | April 2024

VI Всероссийская конференция «Кардиопульмонология – 2024»	On-line	03.04.2024	https://cardio-eur.asia/conferences/03_apr_2024
EHRA Congress	Berlin & Online	07.04.2024-09.04.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/EHRA-Congress/About-the-congress
Frontiers in CardioVascular Biomedicine	Amsterdam	12.04.2024-14.04.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Frontiers-in-Cardiovascular-Biomedicine/About-the-congress
ESC Preventive Cardiology 2024	Athens	25.04.2024-27.04.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Preventive-Cardiology/About-the-congress

Май 2024 | April 2024

Heart Failure 2024	Lisbon & Online	11.05.2024-14.05.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Heart-Failure/About-the-congress
XII Евразийский конгресс кардиологов	On-line	15.05.2024-16.05.2024	https://cardio-eur.asia/conferences/15_16_may_2024
33rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection	Berlin	31.05.2024-03.06.2024	https://eshannualmeetings.eu/

Июнь 2024 | April 2024

III Всероссийская конференция «Кардиогастроэнтерология – 2024»	On-line	14.06.2024	https://cardio-eur.asia/conferences/14_jun_2024
ACNAP Congress	Wroclaw, Poland	14.06.2024-15.06.2024	https://www.escardio.org/Congresses-Events/ACNAP-Congress/About-the-congress