



Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

1/2023

ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ВТОРИЧНЫХ (СИМПТОМАТИЧЕСКИХ)
ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (2022)

EURASIAN CLINICAL GUIDELINES
FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF SECONDARY (SYMPTOMATIC) FORMS
OF ARTERIAL HYPERTENSION (2022)

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

1/2023

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

«Евразийский кардиологический журнал» – издание, важнейшие задачи которого направлены на обобщение научных и практических достижений в области кардиологии и смежных с нею специальностей с целью повышения научной и практической квалификации врачей здравоохранения евразийского региона, внедрения современных подходов к организации и повышению качества оказания медицинской помощи населению, диагностике и лечению социально-значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Основная направленность издания — научные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, посвященные оригинальным и экспериментальным исследованиям в области кардиологии и смежных специальностей, вопросам профилактики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области кардиологии, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

FOCUS AND SCOPE

The Eurasian Heart Journal is an international journal dealing with cardiovascular medicine. It is an official journal of the Eurasian association of cardiologists. The Eurasian Heart Journal aims to publish the highest quality materials and achievements, both clinical and scientific, on all aspects of cardiovascular medicine and related medical areas. It helps to improve the skills of physicians, researchers and other medical officers of the Eurasian countries. These activities are the important step to improve the management and treatment of cardiovascular diseases.

The main focus of the publication is scientific articles and materials, brief reports, notes from practice, lectures, reviews on original and experimental research in the field of cardiology, as well as doctors of other specialties.

The scientific concept of publication does the publication of modern achievements in the field of cardiology, the results of research, national and international clinical trials.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 2011 г.

Префикс DOI: 10.38109

Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях
и на образовательных специализированных мероприятиях
и выставках

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Журнал включен в Перечень
ведущих научных журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2021) 1,505
Импакт-фактор (2021) 1,600

Периодичность: 4 номера в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Правила публикации и подача рукописей: www.heartj.asia

Архив номеров: www.heartj.asia, на сайте Научной электронной
библиотеки https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов:
reclame@heartj.asia

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.
Ответственный секретарь: Аксёнова А.В.

Верстка: ИП Егорычева Екатерина Валерьевна

Отпечатано: ООО «МедиаКолор»
127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 20.02.2023
Дата публикации: 01.03.2023

Распространяется на условиях «открытого доступа»
под лицензией CC BY-NC-SA 4.0

Scientific peer-reviewed medical journal
Published since 2011

DOI Prefix: 10.38109

The journal is distributed free of charge
in medical institutions and at specialized educational
events and exhibitions.

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass
Communications December 28, 2010
Mass media registration certificate № ФС 77-43372

The Journal is in the List of the leading scientific journals and
publications of the Supreme Examination Board (VAK)

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2021) 1,505
Impact-factor (2021) 1,600

Periodicity – 4 issues per year
Circulation – 5 000 copies

All articles are printed in the original copyright form. Editorial opinion
may be different from those of the authors.

Article submission and guidelines: www.heartj.asia

Archive: www.heartj.asia, web-site of Scientific Electronic Library
https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999

Index “Press” Russia” – 34137
Recommended subscription price 200 rubles

The mention of trade names, commercial products or organizations,
and the inclusion of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department: reclame@heartj.asia

Editor of the issue: Goncharova E.A.
Executive Secretary: Aksenova A.V.

Journal layout: Individual Entrepreneur
Egorycheva Ekaterina Valer'evna

Printing house: LLC MediaKolor
127273, Russia, Moscow, Signal passage, 19

Signed to print: 20.02.2023
Publication date: 01.03.2023

This is an Open Access content distributed
under the license CC BY-NC-SA 4.0

Главный редактор	
Чазова И.Е. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Заместители главного редактора	
Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан),	Академик АН РУз, профессор, д.м.н., руководитель отделения аритмии сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Руз; председатель ассоциации кардиологов Республики Узбекистан Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз
Наконечников С.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиологии дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; директор Евразийской ассоциации кардиологов
Сарыбаев А.Ш. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР; руководитель научно-исследовательской лаборатории горной медицины и отделения легочных гипертензий и горной медицины
Редакционная коллегия	
Азизов В.А. (Баку, Азербайджан)	Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней, Азербайджанский медицинский университет
Дадабаев М.Х. (Бишкек, Кыргызстан)	Профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сердца и сосудов, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при МЗ КР
Зелвеян П.А. (Ереван, Армения)	Профессор, д.м.н., директор, Центр превентивной Кардиологии
Мартынюк Т.В. (Москва, Россия)	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Матчин Ю.Г. (Москва, Россия)	Д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Миронова О.Ю. (Москва, Россия)	Д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Митковская Н.П. (Минск, Белоруссия)	Профессор, д.м.н., директор, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней, БГМУ; председатель, Белорусское общество кардиологов и терапевтов
Островский Ю.П. (Минск, Беларусь)	Академик НАН РБ, профессор, д.м.н., заместитель директора по инновационному развитию и высоким технологиям, заведующий лабораторией хирургии сердца, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Попович М.И. (Кишинев, Молдова)	Академик АН РМ, профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии Республики Молдова
Рахимов З.Я. (Душанбе, Таджикистан)	Профессор, д.м.н., почетный профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии, Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения; председатель Ассоциации кардиологов РТ
Самко А.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Терновой С.К. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Чернявский А.М. (Новосибирск, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., директор, Центр хирургии аорты, коронарных артерий и периферических артерий, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»
Шария М.А. (Москва, Россия)	Д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Шек А.Б. (Ташкент, Узбекистан)	Профессор, д.м.н., руководитель лаборатории ишемической болезни сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ РУз
Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России
Фозилов Х.Г. (Ташкент, Узбекистан)	К.м.н., директор, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Республики Узбекистан
Редакционный совет	
Аннаниязова С.А. (Ашхабад, Туркмения)	Д.м.н., генеральный директор, Дирекция международного медицинского центра им. С.А. Ниязова Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана
Балахонova Т.В. (Москва, Россия)	Д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Бекбосынова М.С. (Астана, Казахстан)	Д.м.н., первый заместитель председателя правления, АО «Национальный научный кардиохирургический центр» НМХ Назарбаев Университета
Жернакова Ю.В. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., ученый секретарь института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Миррахимов Э.М. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Мураталиев Т.М. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., заведующий отделением коронарной болезни сердца, Национальный Центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР
Стукалова О.В. (Москва, Россия)	К.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Часнойть А.Р. (Минск, Беларусь)	К.м.н., заведующий лабораторией нарушения сердечного ритма, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Ответственный секретарь	
Аксёнова А.В. (Москва, Россия)	К.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Chief Editor	
Chazova I.Ye. (Moscow, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director General for Research and expert work, Head of the Department of Hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Deputy Chief Editors	
Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)	Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiac Arrhythmia Department, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center of Cardiology; Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Uzbekistan
Nakonetchnikov S.N. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Cardiology of Further Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Director of the Eurasian Association of Cardiology
Sarybaev A.Sh. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, M.M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; Head of the Research Laboratory of Mining Medicine and the Department of Pulmonary Hypertension and Mining Medicine
Associate editors	
Azizov V.A. (Baku, Azerbaijan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine, The Azerbaijan Medical University
Dadabaev M.Kh. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of X-ray diagnostic methods and treatment of heart and blood vessels, M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy
Zelveian P.A. (Yerevan, Armenia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, The Center of Preventive Cardiology
Martynyuk T.V. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Myocardial Diseases, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Matchin Yu.G. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment on an outpatient basis, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Mironova O.Yu. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»; Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University; Chairman, Belarusian Society of Cardiologists and Therapists
Ostrovsky Yu.P. (Minsk, Belarus)	Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Innovative Development and High Technologies, Head of the Laboratory of Heart Surgery, Responsible Consultant of the 2 nd Cardiac Surgery Department, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»
Popovitch M.I. (Kishinev, Moldova)	Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, The National Center of Cardiology and therapy of the Republic of Moldova
Rakhimov Z.Y. (Dushanbe, Tajikistan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Honorary Professor of the Department of Cardiology with a course of clinical pharmacology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare; Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Tajikistan
Samko A.N. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of endovascular diagnostic and treatment methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Ternovoi S.K. (Moscow, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Chernyavsky A.M. (Novosibirsk, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Center for Surgery of the Aorta, Coronary Arteries and Peripheral Arteries, E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology
Shariya M.A. (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Shek A.B. (Tashkent, Uzbekistan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Coronary Heart Disease, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology
Shlyakhto E.V. (St., Petersburg, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), General Director, Almazov National Medical Research Centre of Health of Russia
Fozilov Kh.G. (Tashkent, Uzbekistan)	Cand. of Sci. (Med.), Director, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology
Editorial board	
Annaniyazova S.A. (Ashgabat, Turkmenistan)	Dr. of Sci. (Med.), General Director, The International Medical Center named after S.A. Niyazov Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan
Balakhonova T.V. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Ultrasound Methods for Investigating Vessels, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Bekbosynova M.S. (Astana, Kazakhstan)	Dr. of Sci. (Med.), First Deputy Chairman of Management Board, National Scientific cardiosurgical Center of the JSC «National Medical Holding» Nazarbayev University
Zhernakova Yu.V. (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Mirrakhimov E.M. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of M.E. Volsky – M.M. Mirrakhimov Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
Murataliev T.M. (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Coronary Heart Disease, M.M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy
Stukalova O.V. (Moscow, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Chasnoit A.R. (Minsk, Belarus)	Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Rhythm Disturbances, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»
Executive Secretary	
Aksenova A.V. (Moscow, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Содержание

Клинические рекомендации

1. *ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВТОРИЧНЫХ (СИМПТОМАТИЧЕСКИХ) ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (2022)* 6-65

Оригинальные статьи

2. *Нагаева Г.А., Журалиев М.Ж., Юлдошев Н.П., Ли В.Н., Олимов Х.А.*
ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА – С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 66-76
3. *Комиссарова С.М., Ефимова А.А., Чакова Н.Н., Долматович Т.В., Ребеко Е.С., Плащинская Л.И., Барсукевич В.Ч., Гусина А.А.*
АНАЛИЗ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С БИВЕНТРИКУЛЯРНЫМ ФЕНОТИПОМ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ 78-85
4. *Алиева Р.Б., Фозилов Х.Г., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Мусабаев М.М., Кан Л.Э., Ким А.Р., Ходиметова Ш.А.*
ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА И КУРЦЕТИНА НА БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ COVID-19 («ДОЛГИЙ COVID») 86-92
5. *Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В.*
ПОРТРЕТ ТИПИЧНОГО ПАЦИЕНТА С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ АГОНИСТА ПРОСТАЦИКЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ СЕЛЕКСИПАГА 94-99

Обзор

6. *Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М.*
МикроРНК: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА 100-107

Юбилейные даты

7. *К 75-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ РАВШАНБЕКА ДАВЛЕТОВИЧА КУРБАНОВА* 108-109

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

8. *КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ* 111

Правила для авторов

9. *Правила направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал» (редакция правил от октября 2021 г.): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>*

Редакция: Евразийская ассоциация кардиологов
Адрес: 121552, Россия, г. Москва, ул. Оршанская, д. 5
Тел.: +7 (495) 414-61-86
e-mail: editor@heartj.asia
www.cardio-eur.asia

Издательство: ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва, Столовый пер., д. 6
e-mail: og@intermed.services

Table of contents

Clinical guidelines

1. *EURASIAN CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SECONDARY (SYMPTOMATIC) FORMS OF ARTERIAL HYPERTENSION (2022)* 6-65

Original articles

2. *Gulnora A. Nagaeva, Muzaffar Zh. Zhuraliev, Nabizhon P. Yuldoshev, Vasiliy N. Li, Khasan A. Olimov*
BODY MASS INDEX – FROM THE POSITION OF ASSESSMENT OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE 66-76
3. *Svetlana M. Komissarova, Anastasiya A. Efimova, Natalia N. Chakova, Tatyana V. Dolmatovich, Ekaterina S. Rebeko, Larisa I. Plashchinskaya, Veronika Ch. Barsukevich, Asya A. Gusina*
ANALYSIS OF THE LEFT VENTRICULAR INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH A BIVENTRICULAR PHENOTYPE OF ARRHYTHMOGENIC ARDIO MYOPATHY: A CASE SERIES DESCRIPTION 78-85
4. *Rano B. Alieva, Khurshid G. Fozilov, Alexander B. Shek, Shavkat U. Khoshimov, Murat M. Musabaev, Liliya E. Kan, Andrey R. Kim, Shoir A. Khodimetova*
EFFECTS OF THE COMBINED USE OF CURCUMIN AND QUERCETIN ON INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AFTER COVID-19 ("LONG COVID") 86-92
5. *Elizaveta A. Rezhukhina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk*
PATIENT AND DISEASE CHARACTERISTICS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS FOR PROSTACYCLIN RECEPTOR AGONIST SELEXIPAG TREATMENT INITIATION 94-99

Review

6. *Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova*
MicroRNA: A CLINICIAN'S VIEW OF THE STATE OF THE PROBLEM. PART 1. HISTORY OF THE ISSUE 100-107

Anniversaries

7. *TO 75TH ANNIVERSARY OF RAVSHANBEK D. KURBANOV* 108-109

Current events, information, schedule of scientific activities

8. *SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES* 111

Author Guidelines

9. *Guidelines for submission, peer review and publishing of manuscripts in the "Eurasian Heart Journal" (edition of Guidelines – October, 2021): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>*

Editorial: Eurasian Association of Cardiology
Address: 121552, Russia, Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5
Tel: +7 (495) 414-61-86
e-mail: editor@heartj.asia
www.cardio-eur.asia

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6
e-mail: og@intermed.services



ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВТОРИЧНЫХ (СИМПТОМАТИЧЕСКИХ) ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (2022)

Состав рабочей группы:

Чазова И.Е. (академик РАН, профессор (Москва) – председатель, Чихладзе Н.М. (профессор, д.м.н., Москва) – сопредседатель, *Блинова Н.В. (к.м.н., Москва) – секретарь, Белая Ж.Е. (д.м.н., Москва), Данилов Н.М. (д.м.н., Москва), Елфимова Е.М. (к.м.н., Москва), Литвин А.Ю. (д.м.н., Москва), Рожинская Л.Я. (профессор, д.м.н., Москва), Свириденко Н.Ю. (профессор, д.м.н., Москва), Швецов М.Ю. (к.м.н., Москва)

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

Комитет экспертов: Азизов В.А. (д.м.н., профессор, Азербайджан), Григоренко Е.А. (д.м.н., Республика Беларусь), Митьковская Н.П. (д.м.н., профессор, Республика Беларусь), Мустафаев И.И. (д.м.н., профессор, Азербайджан), Полупанов А.Г. (д.м.н., профессор, Кыргызская Республика), Сарыбаев А.Ш. (д.м.н., профессор, Кыргызская Республика), Хамидуллаева Г.А. (д.м.н., профессор, Узбекистан)

***Автор, ответственный за переписку с редакцией:** Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертонии, ФГБУ НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, Москва 121552, Российская Федерация, телефон: +7 (495) 414-61-86, Email: nat-cardio1@ya.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и / или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских ра-

ботников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/ конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: рекомендации, артериальная гипертония, вторичные гипертонии, резистентная гипертония, эндокринные гипертонии, паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярная гипертония, синдром обструктивного апноэ сна, лекарственная гипертония.

Для цитирования: Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Рожинская Л.Я., Свириденко Н.Ю., Швецов М.Ю., Азизов В.А., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Мустафаев И.И., Полупанов А.Г., Сарыбаев А.Ш., Хамидуллаева Г.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022). Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1):6-65. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65>



© Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) 2023, info-cardio@cardio-eur.asia

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



EURASIAN CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SECONDARY (SYMPTOMATIC) FORMS OF ARTERIAL HYPERTENSION (2022)

Working group: Irina E. Chazova (Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Moscow) – chairman, Novella M. Chikhladze (Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow) – co-chairman, *Nataliya V. Blinova (Cand. of Sci. (Med.), Moscow) – secretary, Zhanna E. Belaya (Dr. of Sci. (Med.), Moscow), Nikolaj M. Danilov (Dr. of Sci. (Med.), Moscow), Evgeniya M. Elfimova (Cand. of Sci. (Med.), Moscow), Alexander Yu. Litvin (Dr. of Sci. (Med.), Moscow), Rozhinskaya L.Ya. (Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow), Nataliya Yu. Sviridenko (Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow), Mikhail Yu. Shvetsov (Cand. of Sci. (Med.), Moscow)

All members of the working group contributed equally to the document.

Expert Committee: Vasadat A. Azizov (Dr. of Sci. (Med.), prof., Azerbaijan), Elena A. Grigorenko (Dr. of Sci. (Med.), Republic of Belarus), Nataliya P. Mit'kovskaja (Dr. of Sci. (Med.), prof., Republic of Belarus), Isakh I. Mustafaev (Dr. of Sci. (Med.), prof., Azerbaijan), Andrey G. Polupanov (Dr. of Sci. (Med.), prof., Republic of Kyrgyzstan), Akpaj Sh. Sarybaev (Dr. of Sci. (Med.), prof., Republic of Kyrgyzstan), Gul'noz A. Hamidullaeva (Dr. of Sci. (Med.), prof., Uzbekistan)

***Corresponding author:** Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Moscow, Russia, Phone: +7 (495) 414-61-86, Email: nat-cardio1@ya.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Disclaimer. The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC

Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support/conflict of interest. In the event of a conflict of interest being reported, the member (s) of the Working Group was (were) excluded from the discussion of sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: guidelines, arterial hypertension, secondary hypertension, resistant hypertension, endocrine hypertension, renal parenchymal disease, renovascular hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, drug-induced hypertension.

For citation: Irina E. Chazova, Novella M. Chikhladze, Nataliya V. Blinova, Zhanna E. Belaya, Nikolaj M. Danilov, Evgeniya M. Elfimova, Alexander Yu. Litvin, Rozhinskaya L.Ya., Nataliya Yu. Sviridenko, Mikhail Yu. Shvetsov, Vasadat A. Azizov, Elena A. Grigorenko, Nataliya P. Mit'kovskaja, Isakh I. Mustafaev, Andrey G. Polupanov, Akpaj Sh. Sarybaev, Gul'noz A. Hamidullaeva. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). Eurasian heart journal. 2023;(1):6-65 (in Russ). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65>



© Eurasian Association of Cardiology (EAC) 2023, info-cardio@cardio-eur.asia

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	9	9.2.6.2 Радиотерапевтическое или радиохирургическое лечение	38
Состав рабочей группы	10	9.2.6.3 Медикаментозное лечение ЭГ	38
1. Предисловие	11	9.2.6.4 Лечение осложнений ЭГ	38
2. Основные термины и определения	12	9.2.7 Дальнейшее наблюдение и прогноз	39
3. Эпидемиология и классификация артериальной гипертензии (АГ)	12	9.3 Феохромоцитома/параганглиома	39
3.1 Классификация вторичных форм АГ (ВтАГ)	13	9.3.1 Определения	39
4. Диагностика	14	9.3.2 Эпидемиология и классификация	39
4.1 Общие подходы к диагностике и лечению АГ	14	9.3.3 Клиническая картина	39
4.2 Скрининг и диагностика ВтАГ	14	9.3.4 Скрининг и диагностика	40
4.3 Оценка общего сердечно-сосудистого риска при ВтАГ	15	9.3.4.1 Методы лабораторной диагностики	41
5. Формулировка диагноза ВтАГ	15	9.3.4.2 Методы топической диагностики	41
6. Тактика лечения АГ	15	9.3.4.3 Генетическое тестирование	41
6.1 Общие принципы ведения больных с ВтАГ	15	9.3.5 Лечение	42
6.1.1 Показания к назначению антигипертензивной терапии	15	9.3.6 Дальнейшее наблюдение	42
6.1.2 Целевые уровни артериального давления	16	9.3.7 Прогноз	43
6.1.3 Мероприятия по изменению образа жизни	16	9.4 Заболевания щитовидной железы	43
6.1.4 Антигипертензивная терапия. Тактика моно- и комбинированной антигипертензивной терапии	16	9.4.1 Тиреотоксикоз	43
6.1.5 Терапия для коррекции факторов риска и сопутствующих заболеваний	18	9.4.1.1 Определения	43
6.1.6 Тактика лечения при экстренных и неотложных состояниях, обусловленных АГ	18	9.4.1.2 Эпидемиология и классификация	43
7. Вторичные почечные артериальные гипертензии	18	9.4.1.3 Скрининг и диагностика	44
7.1 Определение	18	9.4.1.3.1 Лабораторные диагностические исследования при тиреотоксикозе	44
7.2 Эпидемиология	18	9.4.1.3.2 Инструментальные диагностические исследования при тиреотоксикозе	44
7.3 Классификация	19	9.4.1.3.3 Дополнительные диагностические исследования	44
7.4 Скрининг. Категории пациентов высокого риска	19	9.4.1.4 Лечение	45
7.5 Диагностика	20	9.4.1.5 Дальнейшее наблюдение и прогноз	45
7.6 Лечение	22	9.4.2 Гипотиреоз	45
7.7 Дальнейшее наблюдение	24	9.4.2.1 Определения	45
7.8 Прогноз	24	9.4.2.2 Эпидемиология и классификация	46
8. Реноваскулярная артериальная гипертензия	25	9.4.2.3 Скрининг и диагностика	46
8.1 Основные понятия и определения	25	9.4.2.3.1 Лабораторные и инструментальные диагностические исследования при гипотиреозе	46
8.2 Эпидемиология и классификация	26	9.4.2.3.2 Дополнительные диагностические исследования	47
8.3 Клиническая картина	26	9.4.2.4 Лечение	47
8.4 Скрининг и диагностика	26	9.4.2.5 Дальнейшее наблюдение и прогноз	47
8.5 Лечение	27	10. Артериальная гипертензия при поражении крупных артериальных сосудов	47
8.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз	29	10.1 Неспецифический аортоартериит	47
9. Эндокринные артериальные гипертензии	29	10.1.1 Определение	47
9.1 Первичный гиперальдостеронизм	29	10.1.2 Эпидемиология и классификация	47
9.1.1 Определения	29	10.1.3 Клиническая картина	48
9.1.2 Эпидемиология и классификация	29	10.1.4 Диагностика	48
9.1.3 Клиническая картина	30	10.1.5 Лечение	48
9.1.4 Скрининг и диагностика	30	10.1.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз	49
9.1.4.1 Методы лабораторной диагностики	31	10.2 Коарктация аорты	49
9.1.4.2 Методы топической диагностики	32	10.2.1 Определения	49
9.1.4.3 Генетическое тестирование	33	10.2.2 Эпидемиология и классификация	49
9.1.5 Лечение	33	10.2.3 Клиническая картина	49
9.1.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз	34	10.2.4 Диагностика	49
9.2 Болезнь Иценко-Кушинга и другие формы гиперкортицизма	34	10.2.5 Лечение	49
9.2.1 Определения	34	10.2.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз	50
9.2.2 Эпидемиология	34	11. Синдром обструктивного апноэ сна	50
9.2.3 Классификация	34	11.1 Определения	50
9.2.4 Скрининг	35	11.2 Эпидемиология	50
9.2.5 Диагностика	35	11.3 Классификация	51
9.2.5.1 Клиническая картина и осложнения эндогенного гиперкортицизма (ЭГ)	35	11.4 Скрининг. Категории пациентов высокого риска	51
9.2.5.2 Лабораторная диагностика	36	11.5 Диагностика	51
9.2.5.3 Инструментальная диагностика	37	11.6 Лечение (медикаментозное, хирургическое)	51
9.2.5.4 Диагностика осложнений ЭГ	37	11.7 Дальнейшее наблюдение и прогноз	52
9.2.6 Лечение	38	12. Лекарственные формы артериальной гипертензии	52
9.2.6.1 Хирургическое лечение	38	12.1 Определения	52
		13. Приложения	54
		Список литературы	58

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия (гипертензия)	ПГА	первичный гиперальдостеронизм
АД	артериальное давление	ПКР	прямая концентрация ренина
АГП	антигипертензивные препараты	ПОМ	поражение органов-мишеней
АГТ	антигипертензивная терапия	ПИР	прямые ингибиторы ренина
АИТ	аутоиммунный тиреоидит	ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
АКТГ	адренокортикотропный гормон	РАС	ренин-ангиотензиновая система
А/Кр	отношение концентраций альбумина и креатинина в моче	РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АРП	активность ренина плазмы	РАГ	резистентная артериальная гипертензия
АРС	альдостерон-рениновое соотношение	РВАГ	реноваскулярная артериальная гипертензия
АСПА	атеросклеротический стеноз почечных артерий	РЙТ	радиойодтерапия (терапия натрием йодидом (131йод))
АТ-ТПО	антитела к тиреопероксидазе	РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
БАБ	бета-адреноблокатор	рТТГ	рецептор тиреотропного гормона
БГ	болезнь Грейвса	САД	систолическое артериальное давление
БИК	болезнь Иценко-Кушинга	СД	сахарный диабет
БКК	блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)	СКАД	самоконтроль артериального давления
БРА	блокатор рецепторов ангиотензина II	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ВтАГ	вторичные АГ	СМАД	суточное мониторирование артериального давления
ВтГ	вторичный гипотиреоз	СНС	симпатическая нервная система
ГБ	гипертоническая болезнь	СОАС	синдром обструктивного апноэ во время сна
ГК	глюкокортикоиды	ССВЗК	сравнительный селективный венозный забор крови
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ДАД	диастолическое артериальное давление	ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ДН	диабетическая нефропатия	ССР	сердечно-сосудистый риск
ИАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	СГ	субклинический гипотиреоз
ИАГ	индекс апноэ/гипопноэ	СТЗ	свободный трийодтиронин
ИБС	ишемическая болезнь сердца	СТ4	свободный тироксин
ИГА	идиопатический гиперальдостеронизм	СФ	семейные формы ПГА
ИМ	инфаркт миокарда	ТГ	триглицериды
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка	ТИА	транзиторная ишемическая атака
ИМТ	индекс массы тела	ТК	тиреотоксический криз
КА	катехоламины	ТПН	терминальная почечная недостаточность
КАП	концентрация альдостерона плазмы	ТТГ	тиреотропный гормон гипофиза
КоА	коарктация аорты	УЗДГ	ультразвуковая доплерография
КТ	компьютерная томография	УЗИ	ультразвуковое исследование
ЛГ	легочная гипертензия	ФМД	фибромышечная дисплазия
ЛЖ	левый желудочек сердца	ФП	фибрилляция предсердий
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс	ФР	фактор риска
ЛС	лекарственные средства	ФРК	фракционный резерв кровотока
МЙБГ	метайодбензилгуанидин	ФХЦ/ПГ	феохромоцитома и парангангиома
МРА	магнитно-резонансная ангиография	ХБП	хроническая болезнь почек
МТЗ	многоузловой токсический зоб	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
МРТ	магнитно-резонансная томография	ХПН	хроническая почечная недостаточность
МС	метаболический синдром	ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография	ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
МЭН	множественная эндокринная неоплазия	ХСН	хроническая сердечная недостаточность
НАА	неспецифический аортоартериит	ЦВБ	цереброваскулярные болезни
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты	ЧСС	частота сердечных сокращений
ОБ/Кр	отношение концентраций общего белка и креатинина в моче	ЩЖ	щитовидная железа
ОПП	острое повреждение почек	ЭГ	эндогенный гиперкортицизм
ОК	оральные контрацептивы	ЭКГ	электрокардиография
ОКС	острый коронарный синдром	ЭхоКГ	эхокардиография
ОХС	общий холестерин	α-АБ	α-адреноблокаторы
ПА	почечные артерии	HbA1c	гликированный гемоглобин
ПАП-терапия	терапия положительным давлением в дыхательных путях	KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
		MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
		SCORE	Systemic coronary risk evaluation

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Чазова Ирина Евгеньевна (председатель), д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Irina E. Chazova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9822-4357

Чихладзе Новелла Михайловна (сопредседатель), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Novella M. Chikhladze, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8826-9690

Блинова Наталия Владимировна (секретарь), к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5215-4894

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатии, профессор кафедры эндокринологии института высшего и дополнительного образования, ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Zhanna E. Belaya, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Professor of the Department of Endocrinology, Institute of Higher and Further Education, The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6674-6441

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Department of Hypertension, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9853-9087

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории апноэ сна, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Evgeniya M. Elfimova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Sleep Apnea Laboratory, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-3140-5030

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории апноэ сна, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Alexander Yu. Litvin, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Sleep Apnea Laboratory, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5918-9969

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатии, ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Liudmila Ya. Rozhinskaya, Prof., Dr. of Sci. (Med.),

Chief Researcher, Department of Neuroendocrinology and Bone Disease, The National Medical Research Centre for Endocrinology, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-7041-0732

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе, главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; профессор института высшего и дополнительного профессионального образования, Москва, Российская Федерация (Natalya Yu. Sviridenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Therapeutic Work of Institute of Clinical Endocrinology, Senior Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, The National Medical Research Centre for Endocrinology; Professor, The Institute of Higher and Additional Professional Education, Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8538-5354

Швецов Михаил Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация (Mikhail Yu. Shvetsov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases, and Rheumatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7747-4461

Комитет экспертов/ Expert Committee:

Азизов Васадат Алиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, 1-го Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан (Vasadat A. Azizov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, 1st Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan). ORCID: 0000-0001-5655-3913

Григоренко Елена Александровна, к.м.н., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь (Elena A. Grigorenko, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0002-8120-6267

Митьковская Наталья Павловна, д.м.н., профессор, директор, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь (Nataliya P. Mit'kovskaja, Dr. of Sci. (Med.), Professor, director, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»; Head of the Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus). ORCID: 0000-0002-9088-721X

Мустафаев Исак Исмаилович, д.м.н., профессор кафедры терапии, Азербайджанский институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан (Isakh I. Mustafaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named by A.Aliyev, Baku, Azerbaijan).

Полупанов Андрей Геннадьевич, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник, Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова при Минздраве Киргизской Республики, Бишкек, Кыргызстан (Andrey G. Polupanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, M.M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyzstan).

Сарыбаев Акпай Шогамбевич, д.м.н., профессор, директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова при Минздраве Киргизской Республики, Бишкек, Кыргызстан (Akpar Sh. Sarybaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, M.M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyzstan). ORCID: 0000-0003-2172-9776

Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна, д.м.н., профессор, руководитель отделения Артериальные Гипертензии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан (Gul'noz A. Hamidullaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Tashkent, Uzbekistan).

1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Артериальная гипертония (АГ), как в нашей стране, так и за рубежом, является одной из актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено широкой распространенностью этого заболевания, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и недостаточным контролем за проводимой медикаментозной терапией.

АГ может иметь различное происхождение: у большинства больных наблюдается гипертоническая болезнь и у значительно меньшего числа (в 5-25% случаев) – вторичные (симптоматические) формы АГ (ВТАГ), обусловленные заболеваниями почек, крупных артериальных сосудов, эндокринных желез и другими потенциально обратимыми причинами повышения артериального давления (АД). ВТАГ часто возникают в молодом возрасте, отличаются тяжестью течения, резистентностью к проводимой медикаментозной терапии, высокой частотой развития ССО. Своевременная правильная диагностика способствует выбору адекватной лечебной тактики, что особенно важно при ВТАГ, подлежащих хирургическому лечению – устранению причин повышения АД с последующей нормализацией АД или улучшением течения АГ.

В последние годы наблюдается увеличение частоты выявления ВТАГ, что в значительной мере определяется разработкой новых методических подходов с применением более современных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Однако в ряде случаев вторичные формы АГ остаются недиагностированными или правильный диагноз ставится только через 5-10 лет от начала заболевания, что приводит к необратимым изменениям в органах-мишенях и резистентности АГ к антигипертензивной терапии (АГТ). Существует необходимость в повышении осведомленности широкого круга врачей о современных диагностических возможностях АГ различной этиологии.

До настоящего времени ни в нашей стране, ни за рубежом не разработаны единые рекомендации, обобщающие современные подходы специалистов разного профиля к диагностике и лечению ВТАГ. Основная цель настоящих рекомендаций – улучшение ранней диагностики ВТАГ, своевременное проведение скрининга в учреждениях первичного звена здравоохранения.

Рекомендации включают разделы, в которых рассмотрены общие для всех форм АГ диагностические подходы, а также разделы по диагностике и подходам к лечению наиболее распространенных ВТАГ.

При изложении общих подходов к диагностике ВТАГ обращено внимание на важность проведения диагностических исследований, позволяющих оценить общие для всех форм АГ факторы риска (ФР) ССО, определяющие прогноз заболевания, разработать тактику оптимальной комплексной терапии. При изложении характера течения наиболее распространенных нозологических форм вторичных АГ уделено внимание клиническим особенностям течения АГ, риску развития ССО. Особое внимание обращено на важность проведения широкого диагностического скрининга на начальных этапах диагностики, возможность применения доступных в амбулаторных условиях критериев, способствующих формированию целевых категорий пациентов, имеющих наибольшую вероятность, высокий риск наличия ВТАГ, и проведению у них в дальнейшем в условиях специализированных стационаров углубленного обследования для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

При разработке настоящих рекомендаций проведен анализ последних версий национальных и международных рекомендаций и консенсусов, а также международных исследований, монографий и журнальных публикаций по отдельным нозологиям, составляющим спектр ВТАГ.

Необходимо подчеркнуть, что рекомендации не рассматривают все аспекты диагностики и лечения ВТАГ и не предназначены для лечения конкретного пациента. Представлены основные принципы диагностики и лечения отдельных форм ВТАГ, учитывающие результаты ряда клинических исследований. Вместе с тем решение о ведении пациента должно быть персонализированным и учитывать индивидуальные особенности течения заболевания.

В ходе разработки рекомендаций использованы принципы доказательной медицины. В зависимости от обоснованности, рекомендации различаются по классам и уровням доказательности в соответствии с руководствами Европейского общества кардиологов (ЕОК), Европейского общества по артериальной гипертонии (ЕОАГ) и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ). При некоторых редких формах ВТАГ отсутствует убедительная доказательная база, в этих случаях доказательность данных основывается на согласованном мнении экспертов. Классы рекомендаций и уровни доказательности представлены в таблице 1.

В подготовке рекомендаций в качестве авторов-соавторов принимали участие ведущие специалисты – кардиологи,

Таблица 1. Классы рекомендаций и уровни доказательности данных
Table 1. Classes of recommendations and levels of evidence

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется/показано
II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендовано
Уровни доказательности	Определение	
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов	
B	Данные одного рандомизированного контролируемого исследования или крупных нерандомизированных исследований	
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры	

эндокринологи, нефрологи, обладающие клиническим опытом, имеющие также опыт написания клинических рекомендаций по отдельным нозологическим формам ВТАГ.

Разработанные клинические рекомендации предназначены для широкого круга специалистов – врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, эндокринологов, нефрологов, хирургов.

2. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) – повышение систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – хронически протекающее заболевание, развивающееся у большинства больных АГ, при котором повышение АД не связано с выявлением явных причин. ГБ соответствует терминам «эссенциальная» или «первичная» АГ, принятым за рубежом.

Вторичные (симптоматические) АГ (ВТАГ) – формы АГ, обусловленные заболеваниями почек, крупных артериальных сосудов, эндокринных желез и другими потенциально обратимыми причинами повышения АД.

Рубрики МКБ-10:

Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I15):

- I10. Эссенциальная (первичная) гипертензия.
- I15. Вторичная гипертензия.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ АГ

АГ является актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено широкой распространенностью этого заболевания, высоким риском ССО и недостаточным контролем за проводимой медикаментозной терапией [1].

АГ может иметь различное происхождение: в большинстве случаев наблюдается ГБ, значительно реже (в 5-25% случаев) выявляются ВТАГ, при которых АГ является лишь одним из симптомов поражения почек, крупных артериальных сосудов, эндокринных желез. Своевременная диагностика и адекватное лечение ВТАГ способствуют нормализации АД. Наблюдаются различия в распространенности отдельных форм ВТАГ в разных возрастных группах [2]. У детей и подростков частота развития ВТАГ может достигать 70-85%, в данной возрастной группе преимущественно диагностируют почечные паренхиматозные заболевания, коарктацию аорты, наследственные формы АГ. У лиц пожилого возраста с распространенным атеросклерозом чаще развивается реноваскулярная АГ (РВАГ) вследствие атеросклеротического стеноза почечных артерий [2] (табл. 2).

Распространенность ВТАГ возрастает по мере утяжеления АГ, что подтверждает важность анализа степени тяжести АГ, соответственно уровню АД, как при ГБ, так и при ВТАГ [3,4] (табл. 3).

Таблица 2. Частота наиболее распространенных вторичных АГ в зависимости от возраста *

Table 2. The frequency of the most common secondary hypertension, depending on age *

Группы по возрасту	Случаи АГ (%)	Наиболее частая этиология
Дети (до 12 лет)	70-85	Почечные паренхиматозные заболевания Коарктация аорты
Подростки (12-18 лет)	10-15	Почечные паренхиматозные заболевания Коарктация аорты
Молодой возраст (19-39 лет)	5	Дисфункция щитовидной железы Фибромышечная дисплазия Почечные паренхиматозные заболевания
Средний возраст (40-64 лет)	8-12	Альдостерома надпочечников Дисфункция щитовидной железы Синдром обструктивного апноэ сна Синдром Кушинга Феохромоцитома
Пожилые (65 лет и старше)	17	Атеросклеротический стеноз почечных артерий Хроническая почечная недостаточность Гипотиреоз

* исключены диетические и лекарственные причины повышения АД и фактор риска ожирение

* excluding dietary and drug causes and the risk factor of obesity

Таблица 3. Классификация уровней АД (мм рт. ст.) у лиц старше 18 лет

Table 3. Classification of blood pressure (BP) levels (mmHg) for all ages from 18 years

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120 – 129	и/или	80 – 84
Высокое нормальное	130 – 139	и/или	85 – 89
АГ 1-й степени	140 – 159	и/или	90 – 99
АГ 2-й степени	160 – 179	и/или	100 – 109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
ИСАГ	≥ 140	и	< 90

Примечание: ИСАГ – изолированная систолическая АГ, должна классифицироваться на 1, 2, 3-ю степени, согласно уровню систолического АД

Note: Isolated systolic hypertension is graded 1, 2, 3 according to systolic BP values in the ranges indicated

В большинстве случаев у пациентов с ВТАГ при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения отмечается неконтролируемое течение АГ, развивается резистентная к терапии АГ (РАГ), при которой назначение оптимальных доз 3-х и более антигипертензивных препаратов (АГП) различных классов, включая диуретик, не приводит к достижению целевого уровня АД [3,4,5,6,7]. Для некоторых ВТАГ характерна особенно высокая распространенность РАГ, среди них: реноваскулярная АГ при атеросклеротическом стенозе почечных артерий, ренопаренхиматозные АГ, первичный гиперальдостеронизм, синдром обструктивного апноэ сна. Несколько реже РАГ развивается при фибромышечной дисплазии почечных артерий, коарктации аорты, синдроме Кушинга, феохромоцитоме и некоторых других ВТАГ [8] (табл. 4).

Длительное неконтролируемое течение АГ при некоторых формах ВТАГ приводит к развитию синдрома злокачественного течения АГ, который характеризуется стабильно высоким уровнем АД, особенно диастолического, выраженными изменениями глазного дна (нейроретинопатия, кровоизлияния), быстрым прогрессированием заболевания, развитием тяжелых осложнений: нарушений мозгового кровообращения, острой левожелудочковой недостаточности, ухудшения функции почек с развитием хронической почечной недостаточности [9]. Наличие синдрома злокачественного течения АГ во всех случаях диктует необходимость установления причины АГ, особенно при подозрении на наличие патологии, подлежащей хирургическому лечению (РВАГ, гормонально активные опухоли). В последнее десятилетие злокачественное течение АГ наблюдается реже, чем в прежние годы, что, вероятно, связано с улучшением диагностики ВТАГ, разработкой более эффективных способов контроля АД.

Для ВТАГ характерна высокая распространенность поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний, непропорциональных степени тяжести АГ, кроме того, при некоторых ВТАГ осложненное течение обусловлено влиянием ряда специфических факторов (при первичном ги-

перальдостеронизме, вторичных почечных АГ), что позволяет рассматривать этих пациентов как категорию лиц высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [10].

С учетом клинических проявлений, характерных в целом для всех ВТАГ, а также клинических симптомов и особенностей течения, характерных для отдельных нозологий, разработаны критерии, на основании которых можно предположить наличие ВТАГ [3,8] (табл. 5).

3.1 Классификация ВТАГ

Общепринятая классификация вторичных форм АГ в настоящее время отсутствует. Выделяют следующие *основные формы симптоматических систоло-диастолических АГ* в зависимости от их этиологии [1,9,11,12]:

- вторичные почечные АГ;
- реноваскулярная АГ
- эндокринные формы АГ;
- АГ при поражениях крупных артериальных сосудов и сердца;
- нейрогенные вторичные АГ, обусловленные органическими поражениями центральной нервной системы;
- АГ на фоне приема лекарственных средств или экзогенных веществ.

В последние годы к основным формам ВТАГ относят также синдром обструктивного апноэ во время сна.

Различные вторичные формы АГ могут быть обусловлены рядом нозологий, спектр которых неуклонно расширяется. В настоящее время установлено более 15 эндокринных нозологий, связанных с развитием ВТАГ [13]. Вместе с тем можно выделить основные заболевания, этиологически связанные с развитием АГ [12,14].

К развитию *вторичных почечных АГ* («ренопаренхиматозных АГ») приводят: гломерулярные, тубулоинтерстициальные и сосудистые заболевания (см. Приложение 3).

Таблица 4. Распространенность наиболее частых причин ВТАГ при контролируемой и резистентной к терапии АГ

Table 4. Prevalence of the most common causes for secondary hypertension (SH) in controlled and resistant arterial hypertension (AH)

Вторичная причина АГ	Распространённость ^а	Распространённость ^б
Синдром обструктивного апноэ сна	> 5 – 15%	> 30%
Почечная паренхиматозная болезнь	1,6 – 8,0%	2 – 10%
Стеноз почечных артерий	1,0 – 8,0%	2,5 – 20%
Первичный альдостеронизм	1,4 – 10%	6 – 23%
Заболевания щитовидной железы	1 – 2%	1 – 3%
Синдром Кушинга	0,5%	< 1%
Феохромоцитома	0,2 – 0,5%	< 1%
Коарктация аорты	< 1%	< 1%

Примечание: ^а Распространённость у больных с контролируемой АГ, ^б Распространённость у больных с резистентной АГ

Note: ^а Prevalence in controlled hypertensive patients, ^б Prevalence in patients with resistant hypertension

Таблица 5. Клинические проявления, свидетельствующие о возможном наличии ВТАГ

Table 5. Clinical manifestations indicating the possible presence of SH

Пациенты молодого возраста (< 40 лет) с АГ 2-й степени или с развитием АГ любой степени в детском возрасте
Резистентная АГ
Внезапное ухудшение течения АГ у пациентов с ранее контролируемой АГ
Тяжелая АГ (3-й степени) или неотложные состояния (гипертонический криз), обусловленные АГ, требующие госпитализацию в отделение неотложной терапии
Наличие выраженного поражения органов-мишеней, непропорционального степени тяжести АГ
Клинические или биохимические признаки, свидетельствующие о наличии эндокринной формы АГ или хронической болезни почек (ХБП), или признаки синдрома обструктивного апноэ сна

К развитию *реноваскулярной АГ* приводят: атеросклероз; фибромышечная дисплазия; неспецифический аортоартериит; гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии; врожденная патология: атрезия и гипоплазия почечных артерий, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы.

Эндокринные АГ развиваются при: поражении коры надпочечников (гиперсекреция минералокортикоидов – первичный и идиопатический гиперальдостеронизм, семейные формы (СФ) гиперальдостеронизма; при опухоли, продуцирующей дезоксикортикостерон, редких генетически обусловленных формах АГ с проявлениями минералокортикоидной активности (синдромах Геллера, Лиддла, Гордона); при гиперсекреции глюкокортикоидов – синдром Иценко-Кушинга); поражении мозгового вещества надпочечников (гиперсекреция катехоламинов – феохромоцитомы); нарушении функции щитовидной железы (ЩЖ) (гипотиреоз, тиреотоксикоз); при гиперпаратиреозе; при поражении гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга, акромегалия).

АГ, обусловленные поражением крупных артериальных сосудов, чаще вызваны атеросклерозом, коарктацией аорты, стенозирующим поражением аорты и брахиоцефальных артерий при неспецифическом аортоартериите.

Нейрогенные АГ развиваются при органических поражениях центральной нервной системы, повышении внутричерепного давления: опухоли, травмы, энцефалит, полиомиелит, очаговые ишемические поражения.

Синдром обструктивного апноэ во время сна – ассоциирован с развитием АГ, в настоящее время рассматривается как возможная причина развития ВТАГ (см. Раздел «Синдром обструктивного апноэ сна») [15].

К *лекарственным средствам и экзогенным веществам*, способным вызвать АГ, относят гормональные противозачаточные средства, кортикостероиды, симпатомиметики, минералокортикоиды, кокаин, пищевые продукты, содержащие тирамин или ингибиторы моноаминоксидазы, нестероидные противовоспалительные средства, циклоспорин, эритропоэтин и некоторые другие средства [16].

4. ДИАГНОСТИКА

4.1 Общие подходы к диагностике и лечению АГ

После выявления АГ, определения степени и стабильности повышения АД следует обследовать пациентов на предмет исключения ВТАГ или идентификации её формы. Диагностика АГ любой этиологии основывается на следующих основных подходах: 1) анализе анамнеза заболевания, 2) физикальном обследовании, 3) проведении лабораторно-инструментальных методов исследования – более простых на начальном амбулаторном этапе и более сложных на последующих этапах обследования. Этапность обследования учитывает проведение скрининга и дальнейшей диагностики на разных уровнях: амбулаторном уровне, в условиях стационара и по показаниям в специализированном центре.

4.2 Скрининг и диагностика ВТАГ

Анамнез и физикальное обследование

Скрининг на выявление вторичных форм заболевания у больных АГ основан на анализе характерных для некоторых ВТАГ клинических симптомов, данных анамнеза и физикального обследования [2,8,9,11,12,13]. Важно выявить некоторые общие клинические проявления, которые могут свидетельствовать о наличии ВТАГ (табл. 6).

Полученные сведения позволяют уже на раннем, амбулаторном этапе предположить вторичный характер АГ и определить дальнейшую последовательность обследования [3,12].

Таблица 6. Данные анамнеза и физикального обследования, указывающие на ВТАГ

Table 6. Anamnesis and physical examination data indicating SH

1. Данные анамнеза

- сведения о семейном анамнезе позволяют исключить наследственные формы эндокринной патологии, аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек, наследственный (семейный) амилоидоз;
- наличие в анамнезе хронических воспалительных процессов, заболеваний почек, системных заболеваний, суставного синдрома, сахарного диабета (при патологии почек как возможной причины АГ);
- уточнение сведений о лекарственных препаратах, применяемых при сопутствующих хронических заболеваниях (возможная связь АГ с приемом некоторых лекарственных препаратов);
- выявление специфических симптомов, характерных для некоторых ВТАГ: пароксизмальные сердечно-сосудистые расстройства – гипертонические кризы, пароксизмы нарушения ритма сердца (феохромоцитомы, тиреотоксикоз), мышечные симптомы (гиперальдостеронизм), симптомы, связанные с патологией почек, с нарушениями ночного сна;

2. Данные физикального обследования

- характерные внешние проявления (гиперкортицизм, тиреотоксикоз);
- наличие отеков, их локализация (гипотиреоз, сердечная недостаточность);
- пальпация щитовидной железы (её размер, наличие узлов); пальпация живота (увеличение почек при поликистозе, опухоли почек, аневризма брюшного отдела аорты);
- исследование пульсаций крупных артерий и величины АД на обеих руках и ногах: выраженная асимметрия пульсации и величины АД при системном сосудистом поражении (атеросклероз, неспецифический аортоартериит); снижение пульсации на ногах и высокое АД на руках (коарктация аорты);
- перкуссия и аускультация области сердца: выявление сердечных и внесердечных шумов (пороки сердца, коарктация аорты);
- выслушивание систолического шума в области подключичных артерий и брахиоцефального ствола, сонных, позвоночных артерий (вероятность наличия стеноза – атеросклеротического или связанного с неспецифическим аортоартериитом);
- выслушивание систолического шума над брюшным отделом аорты (предположить реноваскулярную АГ).

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам с АГ для оценки общего ССР на первом этапе рекомендуется проводить рутинные лабораторные методы обследования. Определены более простые и доступные методы исследования, которые являются обязательными для всех больных АГ, а также дополнительные методы, которые проводятся по соответствующим показаниям [3,4]. К числу *обязательно рекомендуемых исследований*, выполняемых на начальном этапе обследования, относятся: общий анализ крови и мочи; определение глюкозы в плазме крови (натощак); определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ); калия и натрия в сыворотке крови,

концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, альбуминурии, особенно у лиц с ожирением, метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД); креатинина, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Всем пациентам с АГ и избыточной массой тела или ожирением, и/или при уровне глюкозы в плазме крови натощак $5,6 \text{ ммоль/л}$ (100 мг/дл) и более рекомендуется проведение перорального теста толерантности к глюкозе и/или определение гликированного гемоглобина (HbA1c).

Всем пациентам с АГ для выявления гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и других поражений сердца рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях.

По показаниям проводят *дополнительные инструментальные исследования* для уточнения формы ВТАГ, оценки ПОМ, сопутствующих заболеваний и выявления дополнительных ФР ССО [3,4]. Рекомендовано проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования (УЗИ) почек, консультация окулиста – исследование сосудов глазного дна (при тяжелом течении АГ – исключение нейроретинопатии). При ВТАГ обоснована важность проведения суточного мониторирования АД (СМАД) – оценка суточного ритма и вариабельности АД, контроль эффективности проводимой АГТ, а также самоконтроля АД (СКАД). Для обоснования диагноза ВТАГ и определения тактики лечения в большинстве случаев требуется проведение *углубленного обследования*: инструментального, гормонального, генетического [14]. Целенаправленное обследование в зависимости от предполагаемой формы ВТАГ и соответствующее лечение проводят в условиях специализированного стационара. Показания к дополнительным и углубленным методам исследования и объем этих исследований при различных формах ВТАГ представлены в соответствующих разделах настоящих рекомендаций.

4.3 Оценка общего сердечно-сосудистого риска при ВТАГ

Оценка общего ССР у больных АГ важна для определения прогноза и тактики лечения. Степень ССР зависит от уровня АД, сопутствующих ФР, наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цереброваскулярной болезни (ЦВБ), ХБП, сахарного диабета. Факторы, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего ССР, представлены в Приложении 1.

Этиологическая связь ВТАГ с поражением различных органов, с активацией ряда гормональных систем, высокий уровень АД (в большинстве случаев АГ 2–3-й степени), значительная распространенность резистентного течения АГ, высокий уровень других ФР, ПОМ, ССЗ, ЦВБ – все эти факторы позволяют рассматривать пациентов с ВТАГ в рамках категорий высокого и очень высокого риска [10]. Для определения тактики лечения данной категории пациентов формальная оценка риска по шкале SCORE не требу-

ется [3,4]. Критерии стратификации ССР у пациентов с АГ представлены в Приложении 2.

5. ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА ВТАГ

При формулировании диагноза отдельных форм ВТАГ следует указывать установленную этиологию, степень АГ (при нахождении в стационаре – на момент поступления), а также ФР и ассоциированные клинические состояния, ССР. У пациентов, получающих АГТ, указывается достигнутая степень АГ [4].

Пример диагностического заключения:

Феохромоцитома правого надпочечника. Степень АГ 3, ГЛЖ. Риск 4 (очень высокий).

6. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ АГ

Цель лечения

Основная цель лечения всех форм АГ состоит в максимальном снижении риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевых уровней, но и коррекция всех модифицированных ФР (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение или замедление темпа прогрессирования и/или уменьшения выраженности ПОМ, а также лечение имеющихся сопутствующих заболеваний [4].

6.1 Общие принципы ведения больных с ВТАГ

6.1.1 Показания к назначению антигипертензивной терапии

После установления диагноза, уточняющего этиологию ВТАГ, определяется тактика лечения: медикаментозного или хирургического. АГТ проводят как при формах ВТАГ, подлежащих хирургическому лечению в составе патогенетической медикаментозной терапии, так и на всех этапах ведения пациентов с хирургически устранимой этиологией АГ: в предоперационном периоде, а также в послеоперационном периоде в случаях резидуальной АГ и отсутствия достижения целевых значений АД.

Решение вопроса о начале АГТ при всех формах АГ, показания к назначению АГТ определяются индивидуально на основании степени АГ и величины общего (суммарного) ССР [3,4]. Рекомендуемая тактика начала АГТ (модификация образа жизни и лекарственная терапия) при различной степени тяжести АГ представлена на рисунке 1.

Специальные исследования показаний к АГТ при ВТАГ не проводились. Учитывая, что пациенты с ВТАГ составляют категории высокого и очень высокого риска, целесообразно рекомендовать подходы к их лечению, разработанные в целом для пациентов с АГ с учетом данных категорий ССР.

Незамедлительное начало АГТ рекомендовано пациентам с АГ 2-й или 3-й степени параллельно с мероприятиями по модификации образа жизни. Такая же тактика рекомендована пациентам



Рисунок 1. Тактика ведения пациентов с АГ

Figure 1. Management of patients with AH

с АГ 1-й степени и высоким риском ССО [3,4]. Именно у этих категорий пациентов в большинстве случаев диагностируют вторичные формы АГ.

Рекомендации по показаниям к назначению АГТ

Рекомендации	Класс *	Уровень *
Пациентам с АГ 2-й и 3-й степени рекомендуется незамедлительное назначение АГТ наряду с изменением образа жизни независимо от степени ССР [17,18]	I	A
У пациентов с АГ 1-й степени и высоким ССР или с доказанным ПОМ рекомендовано немедленное начало медикаментозной АГТ одновременно с изменением образа жизни [19,20]	I	A

*здесь и далее: класс рекомендаций и уровень доказательности

*here and below, the class of recommendations and the level of evidence

Показания, определяющие конкретную тактику ведения при различных формах ВТАГ, представлены в соответствующих разделах данных рекомендаций.

6.1.2 Целевые уровни АД

Целевым для всех категорий пациентов является уровень АД < 140/90 мм рт. ст. [21,22]. Снижение АД до 130/80 мм рт. ст. или ниже возможно при условии, что лечение хорошо переносится. У пожилых пациентов (старше 65 лет) целевое систолическое АД должно быть между 130 и 140 мм рт. ст., а диастолическое АД – ниже 80 мм рт. ст. [23]. Систолическое АД на фоне лечения у всех категорий пациентов не должно быть ниже 120 мм рт. ст., а ДАД – 70 мм рт. ст. [3,4]. Темпы снижения АД определяются индивидуально. При плохой переносимости рекомендуется постепенное снижение АД до целевых значений в несколько этапов за 2-4 недели с последующим возможным поддержанием на достигнутом уровне для адаптации пациента к более низким величинам АД. Использование этапной (ступенчатой) схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости позволяет избежать эпизодов гипотонии, с которыми связано увеличение риска развития ИМ и инсульта. Такой подход особенно важен при ВТАГ у пациентов с длительным анамнезом резистентной АГ и сопутствующим ПОМ. Специальные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) по определению целевых значений АГ при большинстве ВТАГ не проводились. Целевые значения АД при ренопаренхиматозных АГ представлены в соответствующем разделе данных рекомендаций.

Рекомендации по целевым значениям АД при проведении АГТ

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с АГ рекомендовано снижение АД < 140/90 мм рт. ст. При условии хорошей переносимости значения АД могут быть ниже 130/80 мм рт. ст., но не ниже 120/70 мм рт. ст. [17]	I	A
Пациентам с АГ старше 65 лет рекомендовано поддерживать САД в диапазоне 130–139 мм рт. ст. [17,24,25,26]	I	A

6.1.3. Мероприятия по изменению образа жизни

Всем пациентам с АГ рекомендованы немедикаментозные методы лечения АГ, которые включают коррекцию образа жизни,

питания, ограничение потребления поваренной соли менее 5 г/сут, увеличение физической активности, ограничение потребления алкоголя, отказ от курения [3,4]. Немедикаментозные методы лечения способствуют снижению АД, уменьшают потребность в АГТ и повышают их эффективность, позволяют осуществить коррекцию ФР.

Особая важность немедикаментозных методов лечения обоснована в составе комбинированной АГТ при РВАГ, обусловленной атеросклеротическим стенозом почечных артерий, при симптоматических почечных АГ, гиперкортицизме, при сопутствующих заболеваниях: метаболическом синдроме, СД, ожирении [27].

6.1.4 Медикаментозная терапия.

Тактика моно- и комбинированной АГТ

Для лечения ВТАГ рекомендованы те же пять основных классов АГТ, что и для лечения ГБ.

Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендованы 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БМКК), диуретики и бета-адреноблокаторы (БАБ) [3,4,17,18,28]	I	A

Все эти классы препаратов могут применяться для начальной и поддерживающей терапии. В многочисленных исследованиях доказана способность этих классов АГП предупреждать развитие ССО, контролировать АГ, обеспечивать органопroteкцию. По данным проведенных метаанализов, общее влияние на сердечно-сосудистые исходы и смертность были одинаковы на фоне лечения всеми пятью классами АГП, и все они рекомендованы в качестве основы для АГТ [3,4].

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут применяться α-адреноблокаторы (α-АБ), агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина (ПИР). Для этих классов АГП не проводились крупные РКИ с целью оценки их влияния на конечные точки, они были изучены в обсервационных исследованиях, где были установлены показания их предпочтительного назначения.

Существуют клинические ситуации, в которых предпочтение следует отдавать тому или иному классу АГП [3,4]. Преимущественные показания к назначению отдельных классов АГП при различных формах ВТАГ обсуждаются в соответствующих разделах данных рекомендаций.

Различные классы АГП имеют абсолютные и относительные противопоказания к их назначению, что важно учитывать при их применении (табл. 7).

Для большинства пациентов с АГ, особенно при ВТАГ, в качестве начальной терапии рекомендуется комбинированная АГТ из двух препаратов, предпочтительно, включающая блокаторы РАС (ИАПФ или БРА) в сочетании с БМКК или диуретиком (рис. 2).

При рациональной (эффективной) комбинированной АГТ в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет добиться целевого АД, а также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД и минимизировать количество побочных эффектов. Целесообразно применение фиксированных комбинаций АГП в одной таблетке, такая тактика повышает приверженность больных к лечению [29]. Дополнительные классы АГП могут применяться в качестве 4-й или 5-й линии выбора.

Не рекомендовано применение нерациональной комбинированной АГТ, при использовании которой не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов и/или усиливаются побочные эффекты при их совместном применении. К таким комбинациям относятся сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу АГТ; БАБ + недигидропиридиновый БКК; ИАПФ + калийсберегающий диуретик; БАБ + препарат центрального действия.

У пациентов с резистентной АГ показано, что включение в комбинированную АГТ небольших доз (25–50 мг) спиронолактона обеспечивает дополнительное снижение АД [30]. На фоне приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов следует регуляр-

но определять уровень калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови, учитывая возможность ухудшения функции почек, особенно при одновременном приеме спиронолактона и блокатора РАС. Использование спиронолактона для лечения РАГ должно быть ограничено пациентами с показателем рСКФ > 45 мл/мин и концентрацией калия в плазме менее 4,5 ммоль/л [3,4].

Важная составная часть лечения ВтАГ – патогенетическая терапия основного заболевания – при патологии почек, дисфункции щитовидной железы, гиперкортицизме, васкулитах (представлено в соответствующих разделах данных рекомендаций). Без этиологического (где возможно) и патогенетического лечения достижение целевых значений АД значительно затруднено.

Таблица 7. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП
Table 7. Compelling and possible contraindications to the use of different antihypertensive drugs

Препарат	Противопоказания	
	абсолютные	относительные
Диуретики (тиазидные / тиазидоподобные, например, хлорталидон и индапамид)	• Подагра	• МС • Нарушение толерантности к глюкозе • Беременность • Гиперкалиемия • Гипокалиемия
БАБ	• Бронхиальная астма • Любая значимая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада. • Брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин)	• МС • Нарушение толерантности к глюкозе • Спортсмены и физически активные лица
БКК дигидропиридиновые	—	• Тахикардия • ХСН • Острые отеки нижних конечностей в анамнезе
БКК недигидропиридиновые	• Любая значимая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада • Тяжелая дисфункция ЛЖ (фракция выброса ЛЖ < 40%) • Брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин)	• Запор
ИАПФ	• Беременность • Отек Квинке в анамнезе • Гиперкалиемия (калий > 5,5 ммоль/л) • Двусторонний стеноз почечных артерий*	• Женщины детородного возраста без надежной контрацепции
БРА	• Беременность • Гиперкалиемия (калий > 5,5 ммоль/л) • Двусторонний стеноз почечных артерий*	• Женщины детородного возраста без надежной контрацепции

* Повышен риск острого снижения функции почек, возможно применение по особым показаниям при условии регулярного контроля за уровнем креатинина сыворотки крови (см. раздел Реноваскулярная АГ)

* There is an increased risk of acute decrease in kidney function; it is possible to use it for special indications, provided that the serum creatinine level is regularly monitored (see the section Renovascular hypertension)

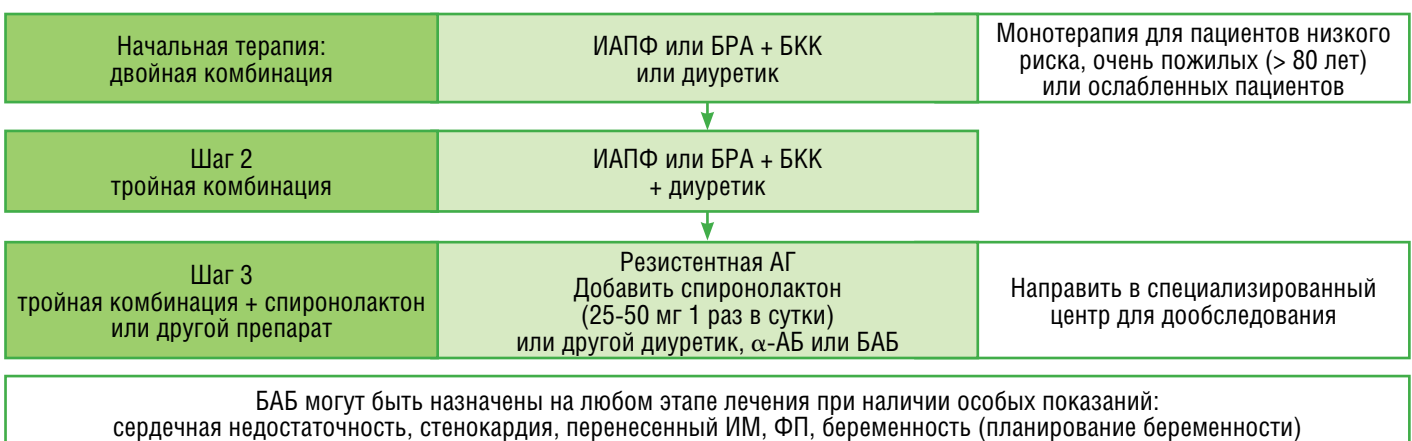


Рисунок 2. Тактика комбинированной АГТ для достижения целевого АД
Figure 2. Tactics of combination antihypertensive therapy (AHT) to achieve the target blood pressure (BP)

Рекомендации по комбинированной АГТ

Рекомендации	Класс	Уровень
Комбинированная АГТ рекомендована большинству пациентов с АГ в качестве начальной терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РАС (ИАПФ или БРА) с БКК или диуретиком. Могут быть использованы и другие комбинации пяти основных классов АГТ [29,31,32]	I	A
Рекомендуется начинать АГТ с двойной комбинации препаратов, желательно в фиксированных в одной таблетке дозах препаратов, что улучшает приверженность к лечению [29,33]	I	B
Рекомендуется назначать БАБ в комбинации с любым из других основных классов АГП при наличии определенных клинических ситуаций, например, стенокардии, постинфарктного кардиосклероза, сердечной недостаточности или при необходимости контроля ЧСС [31]	I	A
Рекомендуется при отсутствии достижения контроля АД комбинацией двух АГП перейти на комбинацию из трех АГП, обычно блокатора РАС с БКК и тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации [34]	I	A
Пациентам с РАГ рекомендуется добавление низких доз спиронолактона к существующему лечению. При непереносимости спиронолактона рекомендуется добавление к текущей терапии эплеренона, амилорида, БАБ или α -АБ [30,35]	I	B
Не рекомендуется применение комбинации двух блокаторов РАС [36]	III	A

6.1.5. Терапия для коррекции факторов риска и сопутствующих заболеваний

При многих ВТАГ течение заболевания ассоциировано с ожирением, нарушениями углеводного обмена, дислипидемией, гиперурикемией, метаболическим синдромом, наблюдается высокая частота развития ССО. Пациентам с АГ умеренного и высокого риска, а также с ССЗ применение только АГТ недостаточно для снижения ССР. Терапия, направленная на коррекцию ФР и сопутствующих заболеваний – важная составная часть медикаментозного лечения этой категории больных АГ.

Основная тактика гиполипидемической терапии у больных высоким и очень высоким риска ССО заключается в назначении статина в максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней ХС ЛПНП [27,37,38]. Всем пациентам с АГ рекомендовано применение аспирина в низких дозах (75–150 мг/сут) с целью вторичной профилактики ССО и ЦВБ: при наличии в анамнезе перенесенного ИМ, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [39]. Не рекомендуется назначать аспирин для первичной профилактики пациентам с АГ без ССЗ [39].

6.1.6 Тактика лечения при экстренных и неотложных состояниях, обусловленных АГ

Экстренные и неотложные состояния нередко осложняют течение ВТАГ и представляют собой ситуации, при которых тяжелая АГ (3-й степени) ассоциируется с острым поражением органов, что нередко является жизнеугрожающим и требует немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии [40]. При определении тяжести поражения органов скорость и степень повышения АД могут быть так же важны, как и абсолютный уровень АД [41]. К неотложным состояниям относят гипертонические кризы, их характеризует остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения ПОМ. Осложненный гипертонический криз сопровождается жизнеугрожающими осложнениями, появлением или усугублением ПОМ.

Чаще всего в экстренной помощи нуждаются пациенты с тяжелым, нередко осложненным гипертоническим кризом – характерным проявлением феохромоцитомы; пациенты с тяжелой, резистентной, злокачественной АГ, связанной с другими клиническими состояниями, которые требуют срочного снижения АД: острое расслоение аорты, острая ишемия миокарда или острая

сердечная недостаточность; пациенты с острым повышением АД вследствие приема симпатомиметиков (амфетамин, кокаин).

Пациентам с осложненным гипертоническим кризом показана госпитализация и лечение в отделении неотложной кардиологии [40]. Для уточнения диагноза, характера и степени ПОМ предусмотрен диагностический алгоритм, включающий лабораторные и инструментальные методы исследования [4].

Тактика лечения при осложненном гипертоническом кризе: рекомендуется обеспечить быстрое, но не более чем на 25% снижение АД, вопрос о степени и скорости дальнейшего снижения АД решается в каждом случае индивидуально. Для экстренного снижения АД используются парентеральные препараты [4]. Применяют вазодилататоры: нитроглицерин (предпочтителен при остром коронарном синдроме (ОКС) и острой левожелудочковой недостаточности); нитропруссид натрия (является препаратом выбора при острой гипертонической энцефалопатии); БАБ: метопролол, эсмолол (предпочтительны при расслаивающей аневризме аорты и ОКС); α -АБ (урапидил); диуретики (фуросемид при острой левожелудочковой недостаточности); нейролептики (дроперидол – с осторожностью, учитывать возможность выраженной артериальной гипотонии, потенцирует действие АГП, противопоказан при феохромоцитоме); ИАПФ (эналаприлат).

7. ВТОРИЧНЫЕ ПОЧЕЧНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТОНИИ

7.1 Определение

Вторичные почечные АГ – группа вторичных, то есть обусловленных известной и потенциально устранимой причиной АГ, вызванных заболеваниями паренхимы и микрососудистого русла почек. Для их обозначения также используют термин «ренопаренхиматозные АГ», отличая их от группы РВАГ, связанных с нарушением кровотока в магистральных сосудах почек.

Рубрика по МКБ-10:

I15.1 Гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек.

7.2 Эпидемиология

Почечные АГ приобретают всё больший вес вследствие старения населения, неуклонного роста распространённости в популяции ХБП, в особенности диабетической нефропатии (ДН). Частота АГ у пациентов с заболеваниями почек существенно превышает показатели общей популяции и нарастает по мере прогрессирования ХБП: при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² она составляет 40%, при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² частота АГ резко увеличивается, достигая 75% при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²,

а у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) она превышает 90% [42,43,44,45].

АГ занимает важное место в клинической картине различных заболеваний почек (табл. 8) [42,43,44,45]. При первичном и вторичных хронических гломерулонефритах (ХГН) АГ встречается в среднем в 60-80% случаев, особенно часто при мембранопролиферативном, экстракапиллярном гломерулонефритах, фокально-сегментарном гломерулосклерозе. Частота АГ у больных сахарным диабетом (СД) с ХБП достигает 70-85%, однако у многих она носит преимущественно реноваскулярный характер вследствие атеросклероза почечных артерий. При антифосфолипидном синдроме, других сосудистых (ишемических) нефропатиях частота АГ составляет 80-90%. Самая низкая частота АГ (20-35%) наблюдается при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите и амилоидозе почек. Развитие АГ при этих заболеваниях наблюдается только на поздних стадиях при выраженном нарушении функции почек.

7.3 Классификация

Выделяют три клинических варианта ренопаренхиматозной АГ в соответствии с основными нефрологическими синдромами, в структуру которых входит повышение АД.

Остронефритический синдром характерен для острого и многих форм хронического гломерулонефрита. Он включает, кроме АГ, гематурию, выраженную протеинурию, иногда – транзиторную дисфункцию почек. В рамках остронефритического синдрома АГ отражает активность иммуновоспалительного повреждения почек и может иметь обратимый характер в результате успешной иммуносупрессивной терапии.

Синдром ишемической нефропатии развивается при нефропатиях, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, тромботическими микроангиопатиями, системной склеродермией. Для этой формы вторичной почечной АГ характерно сочетание выраженного повышения АД с ранним нарушением функции почек при отсутствии значительной протеинурии и изменений мочевого осадка. Данная форма вторичной почечной АГ также потенциально обратима – своевременное назначение антикоагулянтной и другой патогенетической терапии во многих случаях позволяет добиться частичного снижения или полной нормализации АД.

Вторичная почечная АГ в рамках **синдрома хронической почечной недостаточности** (ХПН) формируется на поздних стадиях нефропатии любого генеза вследствие выраженного нефросклероза с утратой большей части функционально активной паренхимы почек. Это приводит не только к необратимому снижению способности почек регулировать АД, но и усугублению нарушений

липидного, углеводного, пуринового обмена, развитию анемии, костно-минеральных нарушений с кальцинозом магистральных артерий и утратой их эластичности, накоплению в организме уремических токсинов, провоспалительных цитокинов, повреждающих эндотелий. Каждый из этих факторов вносит самостоятельный вклад в формирование АГ и развитие её резистентности к лечению. У больных с ТПН в результате успешной заместительной почечной терапии (ЗПТ) в некоторых случаях возможна полная нормализация АД, напротив, при плохой переносимости диализа возникают особые формы нарушений гемодинамики, связанные исключительно с данной процедурой – интрадиализная АГ и интрадиализная гипотония.

Для определения категории тяжести повреждения почек и нарушения их функции используют общепринятые подходы, сформулированные в клинических рекомендациях по ведению ХБП [46,47,48] (см. Приложения 4,5).

7.4 Скрининг. Категории пациентов высокого риска

О вторичном почечном генезе АГ косвенно свидетельствуют некоторые её клинические особенности и наличие ФР ХБП (табл. 8). Однако независимо от наличия данных ФР **всем больным** с впервые выявленной АГ показано клинико-лабораторное обследование, позволяющее выявить признаки повреждения и дисфункции почек.

Наиболее убедительно судить о вторичном характере АГ по отношению к заболеванию почек позволяет соотношение времени появления признаков ХБП и повышения АД. Вторичная почечная АГ возникает либо одновременно с первыми проявлениями заболевания почек, либо на поздних его стадиях по мере снижения функции. Для ХБП вторичной по отношению к эссенциальной АГ характерна иная стадийность: постепенное нарастание альбуминурии спустя несколько лет от начала стойкого повышения АД с последующим развитием медленно прогрессирующего снижения скорости клубочковой фильтрации. Однако на практике при отсутствии регулярных обследований бывает трудно установить истинное время развития АГ и ХБП. Более надёжный критерий – сопоставление АГ и клинической симптоматики ХБП. Если повышенное АД укладывается в картину перечисленных выше трёх основных нефрологических синдромов (остронефритического, ишемической нефропатии и ХПН), если есть параллели в ответе на проводимую патогенетическую терапию со стороны ХБП и АГ, это позволяет с уверенностью классифицировать АГ как вторичную почечную. Ввиду широкой распространённости эссенциальной АГ и ХБП в общей популяции нередки случаи, когда самостоятельное заболевание почек (например, гломерулонефрит) развивается у человека, длительно страдавшего ГБ.

Таблица 8. Клинические ситуации, при которых высока вероятность вторичного почечного генеза АГ
Table 8. Clinical situations in which there is a high probability of secondary renal genesis of hypertension

• АГ, впервые выявленная в молодом или пожилом, старческом возрасте
• Резистентная АГ
• Резкое нарастание тяжести уже имеющейся АГ, снижение чувствительности к эффективной ранее АГТ
• Наличие симптомов поражения почек – отёков, люмбалгий, изменения внешнего вида мочи (цвета «мясных помоев», мутная, пенящаяся), олигурии или анурии, полиурии, ноктурии, изменений в анализах мочи, транзиторное или стойкое повышение креатинина сыворотки крови по данным прошлых обследований
• Сахарный диабет, метаболический синдром, подагра
• Признаки системного заболевания соединительной ткани – артралгии, кожная сыпь, резкая астения, субфебрилитет
• Наличие ХБП у кровных родственников
• Перенесённые операции на почках
• У женщин – указание в анамнезе на почечные осложнения беременности
• Длительный приём нефротоксичных препаратов (анальгетиков, НПВП и др.)

Поэтому даже если проявления ХБП возникают у пациента с уже имеющейся некоторое время АГ, которая при первичном обследовании классифицирована как эссенциальная, нельзя механистически относить признаки повреждения и дисфункции почек к симптоматике исключительно ГБ. Для исключения гломерулонефрита и других первичных заболеваний почек в таких случаях **необходима консультация нефролога**. Если в результате обследования будет установлено развитие заболевания почек как новой нозологии на фоне предсуществующей ГБ, то и АГ с данного момента должна реклассифицироваться как вторичная почечная, а подходы к её лечению должны быть пересмотрены в соответствии с данными рекомендациями.

Возможно также сочетание ХБП и АГ в рамках системных заболеваний (СД, МС, аутоиммунные заболевания соединительной ткани и васкулиты), которые одновременно поражают и сердечно-сосудистую систему, и почки. Хотя и АГ, и ХБП в данном случае являются следствиями основного системного заболевания, однако наличие ХБП, особенно нарушения функции почек, меняет клинические характеристики АГ и подходы к её коррекции, которые должны соответствовать принципам лечения вторичной почечной АГ.

Наличие ХБП существенно изменяет спектр ФР неблагоприятных исходов у больных с АГ и относительное влияние каждого из них на прогноз. Появляются «почечные» ФР – повышенная альбуминурия и снижение функции почек, приводящее к комплексу костно-минеральных нарушений, анемии, которые вызывают ремоделирование магистральных артерий и миокарда. Традиционные «фремингемские» ФР не теряют своего неблагоприятного влияния, однако их относительный вес существенно уступает «почечным» ФР. Поэтому использование шкалы SCORE или Фремингемской методики расчёта ССР при ХБП даёт искаженные (существенно заниженные по сравнению с реальными исходами больных) результаты [49]. Шкала стратификации комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития ССО (см. Приложение 6) была разработана экспертами KDIGO [46] на основании метаанализа 45 когорт (в общей сложности 1 555 332 обследованных). С высокой степенью доказательности было установлено, что степень снижения СКФ и выраженность альбуминурии независимым образом определяют риск развития неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов. Отсутствие в шкале KDIGO традиционных изменяемых факторов риска ССО – гиперлипидемии, ожирения, курения и самого уровня АД – не умаляет необходимости их коррекции для улучшения прогноза, но отражает факт доминирования почечных ФР, которых может быть достаточно для развития неблагоприятных исходов даже при полном отсутствии фремингемских ФР.

7.5 Диагностика

Диагностика вторичной почечной АГ на первом этапе состоит из **общетерапевтического обследования**, цель которого – выявить наличие ХБП, выраженность повреждения и дисфункции почек, оценить в соответствии со шкалой KDIGO (см. Приложение 6) риск развития ТПН и ССО, определить показания к консультации нефролога. Оно включает базовые исследования состояния почек, но не даёт возможности установить нозологическую форму ХБП. Второй этап – **специализированное нефрологическое обследование**, имеющее целью установить нозологический диагноз, подобрать этиотропное и патогенетическое лечение.

Общетерапевтическое обследование проводится врачом-терапевтом или кардиологом. При анализе жалоб, данных анамнеза необходимо обращать особое внимание на наличие характерных для вторичной почечной АГ особенностей гипертонического синдрома, наличие ФР и симптомов ХБП, а для этого: уточнять и сопоставлять давность развития АГ и первых признаков повреждения, дисфункции почек, оценивать стабильность течения АГ, чувствительность к лечению; выявлять и фиксировать жалобы на изменение внешнего вида мочи и расстройства мочевого выделения, наличие отёков, изменения веса, связанные с задержкой жидкости; выяснять наличие хронических системных заболеваний, при которых могут поражаться почки; уточнять наличие в анамнезе изменений в анализах мочи, признаков нарушений функции почек и их структурных изменений по данным лучевых методов диагностики, перенесённых операций на почках, у женщин – почечных осложнений беременности; тщательно исследовать фармакологический анамнез: фиксировать факт регулярного и частого (каждую неделю и чаще) приёма анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других средств, обладающих способностью вызывать повреждение почек, учитывать использование в прошлом рентгеноконтрастных препаратов. При осмотре необходимо обращать внимание: на наличие кожных высыпаний, характерных для системных заболеваний; на изменения суставов; на наличие отёков, гидроторакса, асцита. Большое значение имеет вес (как показатель наличия МС) и его резкие изменения, характерные для отёчного синдрома, аутоиммунных заболеваний, паранеопластического синдрома. При физическом исследовании пациента с АГ следует фиксировать признаки поражения периферических артерий, асимметрию пульса и АД, проводить аускультацию в проекции брюшной аорты и почечных артерий для выявления возможных стенозов (с целью дифференциальной диагностики реноваскулярной и ренопаренхиматозной АГ). Измерение АД при подозрении на вторичный почечный характер АГ проводится в соответствии с универсальными правилами регистрации АД. По

Рекомендации по обследованию при вторичной почечной АГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с впервые выявленной АГ рекомендуется выполнить комплексное клинико-лабораторное обследование состояния почек с целью исключения её почечного генеза	I	C
Всем пациентам с выявленной ранее эссенциальной АГ в случае изменения её течения – резкого нарастания тяжести, формирования резистентности к эффективной ранее терапии, а также появления отдельных клинических симптомов поражения почек или признаков системного аутоиммунного заболевания рекомендуется повторить комплексное клинико-лабораторное обследование состояния почек в связи с возможным развитием нового первичного заболевания почек, требующего реклассифицировать АГ как вторичную почечную	I	C
Рекомендуется для стратификации комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития ССО у больных с вторичной почечной АГ использовать шкалу KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [46], которая учитывает уровень СКФ и величину альбуминурии/протеинурии	I	A

данным СМАД, при хроническом гломерулонефрите у половины больных отмечается недостаточное снижение АД в ночные часы, а у каждого пятого – инверсия суточного ритма АД, когда среденочное АД выше среднедневного, что коррелирует независимо с неблагоприятным прогнозом [50,51]. При пограничных значениях АД это может приводить к гиподиагностике АГ и неадекватной (недостаточно интенсивной) тактике лечения.

Методы лабораторной диагностики

Общий анализ крови позволяет выявить анемию, которая может быть следствием как самого заболевания почек, так и системного заболевания с вторичным поражением почек, лейкоцитоз в сочетании с повышением скорости оседания эритроцитов, лейкопения, изменения лейкоцитарной формулы характерны для инфекций, в том числе почек, аутоиммунных системных заболеваний, гемобластозов. Тромбоцитопения может быть признаком системной красной волчанки, тромбоцитарных микроангиопатий, поражений печени с системными проявлениями. Анемия или панцитопения может быть следствием интоксикаций органическими растворителями, солями тяжелых металлов, злоупотребления анальгетиками и другими препаратами, вызывающими интерстициальный нефрит.

Клинический анализ мочи: выявление протеинурии позволяет диагностировать ХБП любой природы, но наиболее высокие значения протеинурии характерны для гломерулярных заболеваний почек. Количественная оценка протеинурии важна также для прогноза прогрессирования заболевания почек, выбора тактики патогенетического лечения заболевания почек, антигипертензивной и нефропротективной терапии, оценки её эффективности. Микрогематурия может быть связана с целым рядом причин разной степени угрозы. Впервые выявленная гематурия, а также персистирующая изолированная гематурия (без протеинурии) требуют обязательной консультации уролога. Лейкоцитурия может отмечаться при инфекциях мочевых путей и пиелонефрите, туберкулезе почек, аутоиммунных и токсико-аллергических поражениях интерстиция почек. Выявленные изменения в общем анализе мочи могут потребовать уточняющих дополнительных исследований мочи на стадии нефрологического обследования. Тест на альбуминурию является высокочувствительным методом диагностики не только вторичного повреждения почек при ГБ, но и диабетической нефропатии, нефропатии, ассоциированной с МС, которые приводят к развитию вторичной почечной АГ. При заболеваниях почек любой природы тест на альбуминурию более точно отражает тяжесть повреждения почек при уровне общего белка в моче ниже 0,5 г/л. При значениях протеинурии $\geq 0,5$ г/л проведение теста на альбуминурию в дополнение к общему анализу мочи считается нерациональным, поскольку в

данном диапазоне значений уровень общего белка с достаточной достоверностью отражает тяжесть поражения почек.

На сегодня **креатинин** остаётся важнейшим биомаркером нарушения функции почек. Однако уровень его в сыворотке крови зависит от ряда факторов, ориентируясь на него можно проводить лишь грубую оценку функции почек. Для исключения гиподиагностики и более точного определения функции почек необходимо рассчитать СКФ с помощью уравнений CKD-EPI (табл. 9), учитывающих возможные погрешности. Этот метод позволяет оценить стадию ХБП, что крайне важно для прогноза и тактики ведения. Широко применявшиеся в прошлом уравнения Cockcroft-Gault, MDRD существенно уступают в точности оценки СКФ уравнениям CKD-EPI.

Определение уровня мочевины сыворотки существенно дополняет исследование креатинина, поскольку она является хоть менее специфичным и точным, но более динамичным показателем, иногда повышающимся раньше креатинина при поражении почек, и отражает состояние обмена азота. Показатели углеводного, липидного обмена имеют особое значение при вторичных почечных АГ, поскольку нарушение функции почек, наличие выраженной протеинурии, нефротического синдрома, их усугубляет. С другой стороны, они имеют ключевую роль в диагностике нефропатий, ассоциированных с СД, МС, гиперурикемией (уратная нефропатия).

Инструментальные методы диагностики

Базовым инструментальным методом оценки структуры почек является УЗИ как безопасный, доступный и диагностически ценный метод исследования структуры почек. Этот метод позволяет выявить следующие нарушения, которые могут указывать на почечный генез АГ: аномалии почек; изменение объёма, формы, внешних контуров и диффузные изменения паренхимы почек; очаговые изменения паренхимы почек; расширение и деформация, уплотнение чашечно-лоханочной системы, камни. Кроме того, позволяет также выявить асимметрию изменений почек, характерную в большей степени для вазоренальной АГ, для пиелонефрита, туберкулёза, некоторых врождённых аномалий. При гломерулонефритах и других гломерулопатиях, интерстициальных нефритах, сосудистых нефропатиях с поражением сосудов малого калибра наблюдается картина симметричного и диффузного поражения обеих почек. На этапе специализированного обследования данные, полученные при УЗИ, проверяют и уточняют с помощью более совершенных методов лучевой диагностики. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) позволяет оценивать состояние кровотока в почечных, сегментарных, междолевых, дуговых артериях, почечных венах, косвенно судить о состоянии почечной микроциркуляции.

Таблица 9. Современные методы исследования функции почек и их особенности
Table 9. Actual methods for kidney function testing and their limitations

Метод	Достоинства	Ограничения
Формула CKD-EPI для расчёта СКФ по уровню креатинина сыворотки для взрослых (для детей – формула Schwartz)	Доступность, удобство – не нужно собирать суточную мочу	У людей с нестандартной мышечной массой даёт неточные результаты
Формула CKD-EPI для расчёта СКФ по уровню цистатина С сыворотки	Нивелирует влияние мышечной массы на точность определения	Очень высокая стоимость. Применение цистатина С не исключает погрешности измерения СКФ
Оценка СКФ по клиренсу креатинина в пробе Реберга	Более точная оценка функции, позволяет непосредственно исследовать СКФ	Трудоёмка – нужен сбор суточной мочи. Более высокая стоимость. Погрешности в сборе и измерении объема мочи приводят к ошибкам
Радиоизотопное исследование с определением клиренса $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ и др.	Наиболее точное исследование функции, позволяет отдельно оценить работу правой и левой почки	Очень высокая стоимость, нужна радиоизотопная лаборатория, требуется введение изотопа

Специализированное нефрологическое обследование

Этап общетерапевтического обследования позволяет установить лишь сам факт наличия ХБП и оценить, к какой категории риска её прогрессирования относится пациент. Задача специализированного нефрологического обследования – провести дифференциальный диагноз, верифицировать вторичный характер АГ по отношению к заболеванию почек, установить нозологическую форму ХБП, разработать план этиотропной, патогенетической и нефропротективной терапии. У пациентов с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², альбуминурией ≥ 300 мг/л, протеинурией $\geq 0,5$ г/л, множественными кистами в почках вероятность вторичной почечной АГ особенно велика, они характеризуются высоким или очень высоким риском развития ТПН, поэтому в этих случаях консультация нефролога является строго обязательной. Наблюдение нефролога с ранних стадий заболевания почек существенно замедляет темпы прогрессирования ХБП и повышает выживаемость пациентов на этапе заместительной почечной терапии [52]. Нефрологическое обследование может включать в себя целый ряд дополнительных лабораторных и инструментальных методов в соответствии с нефрологическими клиническими рекомендациями по ХБП и для отдельных нозологий [48]. Среди причин вторичной почечной АГ могут быть крупные кисты, расположенные в воротах почки и нарушающие кровоток, обструктивная нефропатия, опухоль почки – заболевания, требующие урологического обследования и лечения.

7.6 Лечение

Лечение пациентов с вторичной почечной АГ преследует двукратную цель снижения риска ССО и предотвращения прогрессирования ХБП с развитием ТПН. С точки зрения потенциального влияния как на сердечно-сосудистые, так и почечные исходы решаются такие важные вопросы, как определение целевого АД, выбор препаратов и их комбинаций. Лечение включает этиотропную (где возможна) и патогенетическую терапию основного заболевания почек, которая проводится по соответствующим для данной нозологии клиническим рекомендациям [48], собственно АГТ, которая имеет свои особенности по сравнению с терапией ГБ, нефропротективное (замедляющее прогрессирование ХБП) и дополнительное лечение, направленное на коррекцию мета-

болических нарушений, усугубляющих риск ССО, и осложнений ХБП. Определение тактики коррекции АГ у больных, получающих заместительную почечную терапию, требует отдельного рассмотрения [53] и в данных рекомендациях не рассматривается.

В ранних клинических исследованиях, посвящённых нефропротекции, было показано, что контроль АД, более строгий по сравнению с принятым тогда стандартным контролем АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) обеспечивает торможение прогрессирования ХБП у больных с высоким уровнем протеинурии [54]. Поэтому целевой уровень АД определяли в зависимости от уровня альбуминурии/протеинурии [42,55]. В более поздних исследованиях было показано, что с точки зрения кардиопротекции и общего прогноза строгий контроль АД обладает универсальными преимуществами – в том числе у пациентов с невысокой протеинурией [56]. Принятый в последние годы курс на более строгий контроль АД со смещением целевого уровня с < 140/90 мм рт. ст. до < 130/80 мм рт. ст. [57], а в некоторых клинических рекомендациях < 120/80 мм рт. ст. [58] требует особо тщательного подхода к оценке безопасности терапии, исключения эпизодов гипотонии. Нижняя граница оптимальных значений САД – 110 мм рт. ст. впервые была обозначена в клинических рекомендациях KDOQI по контролю АД при ХБП [59] на основании метаанализа, показавшего U-образную зависимость риска ухудшения функции почек от уровня САД: оказались неблагоприятны цифры как выше 130, так и ниже 110 мм рт. ст. [60]. При низких цифрах АД вследствие централизации кровотока развивается ишемия почек, приводящая к их повреждению. Большое значение для выявления нестабильности АД на фоне терапии, эпизодов гипотонии имеет СМАД, а также СКАД.

Немедикаментозные методы лечения

Всем пациентам с вторичной почечной АГ показаны нелекарственные методы лечения, эффективно дополняющие медикаментозную антигипертензивную, нефро- и кардиопротективную терапию. Установлено, что низконатриевая диета (менее 2 г или 90 ммоль натрия, что соответствует 5 г хлорида натрия) у пациентов, получающих БРА, приводит к дополнительному снижению АД, а также альбуминурии или протеинурии.

Разработаны соответствующие рекомендации по диетическим ограничениям при ХБП разной этиологии [61,62,63], показано

Рекомендации по методам диагностики вторичной почечной АГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Целесообразно для уточнения тяжести АГ и планирования тактики АГТ дополнять стандартное измерение АД в медицинском учреждении данными СМАД и СКАД [50,51]	IIa	B
Рекомендуется всем пациентам с подозрением на вторичный почечный генез АГ проведение общего анализа крови, клинического анализа мочи и теста на альбуминурию, проведение биохимического исследования крови с определением концентрации креатинина, мочевины и последующим расчётом СКФ с помощью уравнений СКD-EPI, а также исследование концентрации мочевой кислоты, калия, ОХС и его фракций, ТГ, глюкозы [42]	I	A
Рекомендуется всем пациентам с подозрением на вторичный почечный генез АГ проведение УЗИ почек для выявления их возможного повреждения	I	C
Целесообразно всем пациентам с подозрением на ренопаренхиматозный генез АГ проведение УЗДГ сосудов почек для дифференциальной диагностики с РВАГ	IIa	C
Всем пациентам с АГ, у которых на этапе общетерапевтического обследования выявлен хотя бы один из следующих признаков ХБП: СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м ² , альбуминурия ≥ 300 мг/г, либо протеинурия $\geq 0,5$ г/л, множественные кисты в почках по данным УЗИ – рекомендуется первичная консультация нефролога и специализированное нефрологическое обследование [42]	I	A
Всем пациентам с АГ, у которых на этапе общеклинического обследования выявлен хотя бы один из следующих признаков поражения почек и мочевых путей: гематурия (моча цвета «мясных помоев», повышенный уровень эритроцитов в общем анализе мочи или пробе Нечипоренко, эритроцитарные цилиндры в моче), обнаружение по данным УЗИ камней, солидных образований почек, крупных и имеющих признаки атипии кист, признаков обструкции мочевых путей – рекомендуется первичная консультация уролога	I	A

благоприятное влияние отказа от курения на прогноз пациентов с ХБП [63], исследовано влияние потребления алкоголя на риск развития ХБП [64], не вызывает сомнения, что его потребление в больших дозах негативно влияет и на состояние почек. В большинстве случаев ХБП благоприятным считают расширенное потребление воды. Неоправданное ограничение потребления жидкости ведёт к гиповолемии, сопровождается уменьшением перфузии почек и развитием их хронической ишемии и ряду неблагоприятных последствий [65]. Важно подчеркнуть, что в условиях гиповолемии существенно повышается риск побочных эффектов препаратов, подавляющих РАС, составляющих основу лечения пациентов с вторичной почечной АГ. Неблагоприятное значение сниженного потребления жидкости в отношении риска развития ХБП было показано в эпидемиологических исследованиях [66]. Было также показано, что между потреблением жидкости и риском неблагоприятных почечных исходов у больных с уже имеющейся ХБП существует U-образная зависимость [67]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимального водного режима у пациентов с уже имеющейся ХБП. Избыточное потребление белка приводит к нарушению почечной гемодинамики, развитию клубочковой гипертензии и гиперфльтрации, высокой альбуминурии, которые способствуют прогрессированию ХБП. Поэтому пациентам с ХБП С1-С2 не рекомендуется превышать стандартное потребление белка (1,0-1,2 г/кг/сут). Пациентам со сниженной функцией почек необходимо ограничивать потребление белка с пищей, поскольку он не только ускоряет темпы прогрессирования ХБП, но и усугубляет характерные для поздних её стадий нарушения азотистого, фосфорно-кальциевого обмена, гиперкалиемию и метаболический ацидоз [68]. Решение о назначении малобелковых диет принимает нефролог с учётом риска возможных осложнений. При назначении обычной малобелковой диеты важно, чтобы 2/3 потребляемого белка составлял белок высокой биологической ценности (животные белки, соевые продукты). Строгая малобелковая диета должна обязательно сочетаться с приёмом препарата незаменимых аминокислот и их кетоаналогов [68].

Нарушение функции почек ведёт к повышению уровня мочевой кислоты сыворотки крови, задержке калия и фосфора, что негативно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы, парашитовидных желёз, опорно-двигательного аппарата. Поэтому продукты, богатые пуриновыми основаниями, калием, фосфором, противопоказаны пациентам с вторичной почечной АГ. Дозированные физические нагрузки показаны всем пациентам с ХБП, кроме больных с нефротическим синдромом, острой почечной недостаточностью. Упражнения, связанные со значительным сотрясанием тела, нежелательны людям, склонным к опущению почки. Занятия физкультурой должны быть регулярными и равномерно распределены в течение недели – как минимум по 30 минут в день 5-7 раз в неделю или по часу 3 раза в неделю.

Медикаментозное лечение

Все больные с вторичной почечной АГ нуждаются в обязательном применении медикаментозного лечения. Для достижения целевого АД при ХБП требуется в среднем более 3 препаратов [57]. Желательно добиваться достижения целевого АД в течение первых 3 месяцев лечения. Гиперактивация РАС является ключевым механизмом развития вторичной почечной АГ, при этом она участвует в прогрессировании ХБП, ремоделировании миокарда и сосудов эластического типа. Подавление РАС с использованием ИАПФ или БРА снижает протеинурию и риск развития ТПН, однако данные эффекты зависят от исходного уровня протеинурии [69,70]. На сегодняшний день доказаны преимущества назначения

препаратов, подавляющих РАС, перед другими АГП у пациентов с недиабетическими нефропатиями с очень высокой альбуминурией (категория А3), у больных с ХБП при сахарном диабете и уровнем альбуминурии А2-А3. У больных с недиабетическими нефропатиями с альбуминурией категории А2 польза от преимущественного назначения препаратов, подавляющих РАС, не так очевидна. ХБП с альбуминурией категории А1 (< 30 мг/сут) на сегодня не рассматривается в качестве аргумента в пользу предпочтения ИАПФ или БРА другим АГП. На стадии лечения диализом, когда угрозы гиперкалиемии уже нет, препараты, блокирующие РАС, могут быть назначены с целью коррекции АГ и кардиопротекции.

Побочные эффекты ИАПФ и БРА в отношении почек развиваются вследствие чрезмерного снижения клубочкового давления в условиях сниженной перфузии клубочков (при нарушении проходимости почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии). Подавление продукции альдостерона predisposes к гиперкалиемии. Поэтому мониторинг креатинина и калия сыворотки необходим на всем протяжении лечения данными препаратами, даже в случае начальной хорошей переносимости. ФР резкого повышения уровня креатинина сыворотки на фоне приёма ИАПФ или БРА являются пожилой возраст, выраженный атеросклероз, застойная сердечная недостаточность, ХБП С3б-С5, регулярный приём анальгетиков, НПВП, ухудшающих почечный кровоток. Одним из путей снижения риска данного осложнения является адекватный водный режим, исключение гиповолемии. С целью профилактики и коррекции гиперкалиемии применяют низкокалийную диету, петлевые диуретики и калийсвязывающие энтеросорбенты.

Уровень креатинина и калия сыворотки крови определяют перед первым назначением препарата, подавляющего РАС, затем через 5-7 дней для оценки динамики. В случае прироста уровня креатинина на $\geq 30\%$ от исходного уровня необходимо приостановить приём данного препарата и провести исследование почечной гемодинамики с помощью УЗДГ. При развитии гиперкалиемии также необходимо приостановить приём препарата, подавляющего РАС, и принять меры для нормализации уровня калия (строгая низкокалийная диета, назначение салуретиков и энтеросорбентов, селективно связывающих калий). Подобным же образом оценивают динамику уровня креатинина и калия сыворотки после увеличения дозы препарата, подавляющего РАС, или его замены на другой представитель данной группы, а также в ходе диспансерного наблюдения (см. «Дальнейшее наблюдение»). При развитии стойкой тенденции к гиперкалиемии у пациента, получающего ИАПФ, целесообразна его замена на один из БРА, при использовании которых повышений уровня калия сыворотки встречается значительно реже. В случае прироста уровня креатинина на $\geq 30\%$ от исходного уровня попытка замены ИАПФ на БРА нецелесообразна, поскольку данное нежелательное явление в равной мере характерно для обеих групп препаратов.

Дополнительное назначение тиазидного или петлевого мочегонного в 1,5-2 раза усиливает антигипертензивный и антипротеинурический эффект препаратов, подавляющих РАС [71]. БКК, в отличие от мочегонных, являются метаболически нейтральными, их действие не ослабевает, а безопасность остаётся высокой на поздних стадиях ХБП. Комбинация ИАПФ с БКК способствует замедлению прогрессирования ХБП [72,73]. При необходимости более интенсивного лечения может быть использована тройная комбинация, включающая присоединение к данной комбинации диуретика, по показаниям – представителей других групп АГП. Комбинации ИАПФ + БРА, ИАПФ + ПИР, БРА + ПИР, считают нерациональными, поскольку такая тактика связана со значительным повышением риска острой почечной недостаточности и

гиперкалиемии [74,75]. При СКФ 60 мл/мин/1,73 м² нарушается фармакокинетика препаратов с преимущественно почечным путём выведения, возникает риск передозировки даже при использовании средних терапевтических доз, поэтому следует отдавать предпочтение средствам с преимущественно печёночным путём выведения. Антагонисты альдостерона не рекомендуются к использованию при ХБП С4-5 из-за высокого риска гиперкалиемии (табл. 10).

Таблица 10. Ограничения и риски АГТ при снижении функции почек
Table 10. Limitations and risks of antihypertensive therapy in deteriorated kidney function

Стадия ХБП	Особенности антигипертензивной терапии
С3а	Требуется осторожность при назначении препаратов с преимущественно почечным путём выведения. ИАПФ и БРА: умеренно повышенный риск гиперкалиемии. Тиазидные мочегонные: эффективность умеренно снижена, риск гиперурикемии высокий. Петлевые мочегонные: высокая эффективность; назначаются в небольших дозах, повышенный риск гиперурикемии. Антагонисты альдостерона: повышенный риск гиперкалиемии.
С3б	Нежелательно назначение препаратов с преимущественно почечным путем выведения. ИАПФ и БРА: высокий риск гиперкалиемии. Тиазидные мочегонные: эффективность низкая, риск гиперурикемии очень высокий. Петлевые мочегонные: эффективность умеренно снижена (может потребоваться увеличение дозы), высокий риск гиперурикемии. Антагонисты альдостерона: высокий риск гиперкалиемии.
С4-С5 (до диализа)	Крайне нежелательно назначение препаратов с преимущественно почечным путём выведения. ИАПФ и БРА: очень высокий риск гиперкалиемии*, повышен риск резкого снижения функции почек. Тиазидные мочегонные: не применяются из-за неэффективности и опасности уратного криза. Петлевые мочегонные: диуретики выбора; эффективность снижена, высокий риск гиперурикемии Антагонисты альдостерона: назначение не рекомендуется

* – высокий риск гиперкалиемии не является противопоказанием к назначению данных препаратов, однако при этом необходим строгий контроль за соблюдением низкокалевой диеты. Риск гиперкалиемии снижается при их сочетании с петлевыми диуретиками и калийсвязывающими энтеросорбентами
* – high risk of hyperkalemia is not a contraindication to prescribing these drugs, however, strict monitoring of low-potassium diet compliance is necessary. The risk of hyperkalemia can be reduced when combined with loop diuretics and potassium-binding enterosorbents

Наличие выраженной дисфункции почек не только вызывает развитие таких осложнений как костно-минеральные нарушения, анемия, но и привносит ряд ограничений и особенностей в традиционную тактику лечения нарушений липидного, углеводного и пуринового обмена, отражённых в клинических рекомендациях по ведению ХБП [48].

7.7 Дальнейшее наблюдение
Рациональная частота контрольных лабораторных исследований и консультаций нефролога определяется в соответствии с категорией риска прогрессирования ХБП и развития ССО (см. Приложение 6).

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с вторичной почечной АГ рекомендуются регулярные обследования терапевтом с проведением общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа сыворотки крови, включая определение концентрации креатинина с расчётом СКФ по уравнениям СКД-ЕРІ, концентрации мочевины, мочевой кислоты, калия, ОХС, ТГ, глюкозы – при ХБП низкого и умеренного риска по шкале KDIGO не реже 1 раза в год, при ХБП высокого риска не реже 1 раза в 6 месяцев, при ХБП очень высокого риска не реже 1 раза в 3 месяца. УЗИ почек пациентам всех категорий риска рекомендуется повторять ежегодно или чаще – когда это требуется согласно клиническим рекомендациям для данной нозологической формы ХБП [46,48]	I	B
Пациентам с вторичной почечной АГ при ХБП высокого и очень высокого риска прогрессирования показано регулярное наблюдение нефролога – при высоком риске не реже 1 раза в год, при очень высоком риске не реже 1 раза в 6 месяцев [46,48]	I	B

7.8 Прогноз
Наиболее частыми неблагоприятными исходами, анализируемыми в клинических исследованиях при АГ и ХБП, являются: смерть по любой причине, смерть от ССО, развитие острого повреждения почек, ТПН, требующей заместительной почечной терапии. Риск развития всех перечисленных неблагоприятных исходов при ХБП определяется её основными характеристиками – выраженностью альбуминурии/протеинурии и дисфункции почек (см. Приложение 4) [46,48]. Скорость постепенного естественного снижения СКФ вследствие возрастных инволютивных изменений почек составляет 1-2 мл/мин/1,73 м² в год [46,48]. Всё, что превышает эти значения у пациентов с ХБП, может быть расценено как её прогрессирование. Адекватная патогенетическая терапия первичного заболевания почек, достижение целевого АД и назначение АГП с антипротеинурическим действием (ИАПФ, БРА) позволяет, как правило, снизить выраженность протеинурии в 1,5-2 раза от исходного уровня. Персистирование выраженной протеинурии и, тем более, её нарастание, несмотря на терапию, свидетельствует о резистентности к лечению и связано с ускорением темпов прогрессирования ХБП и дальнейшим повышением риска ССО. Коррекция АГ и назначение препаратов, подавляющих РАС, (ИАПФ, БРА), а также коррекция костно-минеральных нарушений и анемии на поздних стадиях ХБП направлены на торможение ремоделирования миокарда и артерий эластического типа. Развитие данных осложнений АГ и ХБП имеет крайне неблагоприятное значение для общего и сердечно-сосудистого прогноза. Их оценку и коррекцию проводят согласно соответствующим клиническим рекомендациям [48].

Рекомендации по оценке прогноза

Рекомендации	Класс	Уровень
Течение вторичной почечной гипертензии может быть расценено как неблагоприятное при наличии одного или нескольких следующих признаков: снижение СКФ более чем на 2 мл/мин/1,73 м ² в год, нарастание альбуминурии/протеинурии с переходом пациента в более высокую категорию риска, развитие и нарастание признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, повышение жёсткости стенки артерий эластического типа [46,48]	Ila	C

8. РЕНОВАСКУЛЯРНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

8.1 Основные понятия и определения

Реноваскулярная артериальная гипертензия (РВАГ) – вторичная форма АГ, которая развивается вследствие стенозирования почечных артерий (ПА), нарушения магистрального кровотока в ПА без первичного поражения паренхимы почек и мочевыводящих путей [77].

Ишемическая болезнь почек (ишемическая нефропатия) представляет собой опосредованное ишемией хроническое повреждение паренхимы почек вследствие двустороннего стеноза ПА или одностороннего стеноза ПА единственной почки, проявляющееся в стойком снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [78,79].

Рубрика МКБ 10:

I15.0 Реноваскулярная гипертензия.

Рекомендации по лечению вторичной почечной АГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с вторичной почечной АГ при стойком повышении САД ≥ 130 или ДАД ≥ 80 мм рт. ст. вне зависимости от категории альбуминурии и функции почек, наличия СД рекомендуется начинать АГТ и добиваться достижения уровня САД < 130 и ДАД < 80 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости [55,56]	I	A
При проведении АГТ пациентам с вторичной почечной АГ рекомендуется избегать снижения САД до уровня ниже 110 мм рт. ст., резких колебаний АД, эпизодов ортостатической и ночной гипотонии. В случае развития регулярных эпизодов гипотонии в результате антигипертензивного лечения необходимо пересмотреть его тактику и установить более высокие цифры целевого САД (до 140 мм рт. ст.) [60]	I	B
Всем пациентам с вторичной почечной АГ рекомендуется ограничение потребления соли, легкодоступных углеводов, животных жиров, отказ от курения и других вредных привычек в соответствии с общими рекомендациями по лечению АГ [61,62,63,76]	I	C
Всем больным с АГ при ХБП, за исключением пациентов с состояниями, связанными с задержкой жидкости, целесообразно потребление воды в количестве 1,8-2,0 л в сутки [65,66]	Ila	C
Всем пациентам с нефрогенной АГ необходимо избегать высокобелковых диет ($\geq 1,3$ г/кг/сут). Больным с ХБП С3а-5 (не получающим диализа) рекомендуется ограничение потребления белка, степень которого определяется стадией и клиническими особенностями ХБП [68]	I	A
Всем пациентам с нефрогенной АГ в сочетании с гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией рекомендуется ограничение потребления продуктов, богатых, соответственно, пуриновыми основаниями, калием или фосфором	I	A
Всем пациентам с нефрогенной АГ целесообразно регулярно заниматься лечебной физкультурой с учётом состояния сердечно-сосудистой системы и переносимости нагрузок	Ila	B
Всем пациентам с нефрогенной АГ, начиная с первых стадий, показано медикаментозное лечение – назначение АГТ с постепенным увеличением доз и числа применяемых препаратов в случае недостижения целевого АД	I	A
Пациентам с нефрогенной АГ при исходном уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. целесообразно сразу начинать с комбинированной АГТ	Ila	B
Пациентам с нефрогенной АГ и ХБП С1-С4 А3 без СД рекомендуется начинать АГТ с назначения препарата, подавляющего РАС (ИАПФ либо БРА)	I	A
Пациентам с нефрогенной АГ и ХБП С1-С4 А2 без СД целесообразно начинать АГТ с назначения препарата, подавляющего РАС (ИАПФ либо БРА)	Ila	C
Пациентам с нефрогенной АГ и ХБП С1-С4 А2-А3 с СД рекомендуется начинать АГТ с назначения препарата, подавляющего РАС (ИАПФ либо БРА)	I	A
Пациентам с нефрогенной АГ, которым назначен препарат, подавляющий РАС (ИАПФ либо БРА), необходимо регулярно контролировать уровень креатинина и калия сыворотки крови	I	A
Больным с вторичной почечной АГ, нуждающимся в комбинированной АГТ, целесообразно комбинировать препарат, подавляющий РАС (ИАПФ или БРА), с диуретиком и/или БКК	Ila	B
Больным с вторичной почечной АГ не рекомендуется комбинированная терапия ИАПФ + БРА, ИАПФ + ПИР, БРА + ПИР [74,75]	III	B
При назначении АГТ больным с вторичной почечной АГ и нарушенной функцией почек следует отдавать предпочтение препаратам с печёночным путём выведения. При ХБП С3а-С3б необходимо отдавать предпочтение петлевым диуретикам перед тиазидными. При ХБП С4-С5 назначение тиазидных мочегонных и антагонистов альдостерона противопоказано	I	B

8.2 Эпидемиология и классификация

Распространенность РВАГ среди всех форм АГ составляет 1-8%. Наиболее распространенной причиной РВАГ является атеросклеротический стеноз почечных артерий (АСПА), на его долю приходится около 90% случаев стенозов ПА [79,80]. АСПА чаще встречается у мужчин, распространенность его возрастает в старших возрастных группах. Распространенность АСПА среди больных с тяжелой, резистентной к терапии АГ может достигать 25-30%. Распространенность АСПА составляет 10-15% у пациентов с АГ в возрасте старше 50 лет. АСПА часто сочетается с атеросклеротическими поражениями сосудистых бассейнов другой локализации: в 18% у больных АГ выявлены поражения коронарных артерий, а в 25% – поражение периферических артерий [81]. При атеросклеротической РВАГ отмечена высокая распространенность нарушений обмена липидов, СД II типа и курения [79]. В 18-20% случаев имеет место двусторонний стеноз ПА или стеноз ПА единственной функционирующей почки. Другие причины стеноза ПА и развития РВАГ: фиброзно-мышечная дисплазия (ФМД), расслоение или инфаркт ПА, артериит Такаясу, лучевой фиброз и обструкция ПА эндоваскулярными стент-графтами аорты и другие более редкие причины [77,80,81,82,83,84].

Помимо разделения стенозов ПА по этиологии, существует классификация по степени стенозирования ПА. Согласно консенсусу экспертов, ангиографический стеноз ПА диаметром > 70% считается тяжелым, а стеноз диаметром от 50% до 70% считается стенозом умеренной степени тяжести с неопределенным гемодинамическим значением. Также выделяют одно- и двусторонние стенозы ПА и стенозы дополнительных артерий.

8.3 Клиническая картина

РВАГ атеросклеротического генеза имеет ряд особенностей, которые отличают ее от АГ на фоне стеноза ПА другой этиологии. Для АСПА характерна различная клиническая картина, включающая бессимптомные нарушения, диагностируемые при визуализации почек, РВАГ, обычно характеризующуюся тяжелым течением, и хроническую ишемическую нефропатию, характеризующуюся патологическим ремоделированием почечной ткани. Ключевая роль в патогенезе РВАГ принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая возрастает по мере прогрессирования АСПА и уменьшения почечного кровотока, что приводит к ряду гемодинамических, воспалительных, фиброзных изменений, прогрессирующему ремоделированию структуры почек, развитию неконтролируемого течения АГ. В большинстве случаев при АСПА наблюдается высокая АГ [79]. Характерен прогностически неблагоприятный суточный профиль АД, что проявляется отсутствием адекватного снижения АД в ночные часы. Активация РААС, симпатической нервной системы (СНС), высокая АГ, неблагоприятный суточный профиль АД способствуют ПОМ и развитию ССО, что характерно для прогрессирующего течения с развитием ишемической болезни почек (ИБП) [79,85]. При сочетании ИБП с распространенным атеросклерозом наблюдаются клинические симптомы, связанные с коронарным, церебральным и периферическим атеросклерозом. Неконтролируемое течение АГ может осложняться развитием инфаркта миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения. Нередко развиваются эпизоды рецидивирующего отека легких. Клинические проявления ишемической нефропатии заключаются в снижении СКФ, иногда в появлении невысокой протеинурии. Снижение СКФ регистрируется примерно в половине случаев стенозирующих поражений ПА. В дальнейшем может регистрироваться одно- или двустороннее уменьшение размеров почек, обусловленное нефросклерозом [78].

8.4 Скрининг и диагностика

Диагностика РВАГ основывается на анализе клинических симптомов заболевания, анамнестических данных, результатах лабораторных и инструментальных исследований. Некоторые клинические проявления, особенности течения заболевания позволяют предположить стеноз ПА как возможную причину РВАГ. Категории пациентов с данными проявлениями подлежат скринингу для дальнейшего, более детального обследования [78,82,85,86,87]. Клинические ситуации, позволяющие заподозрить стеноз ПА, представлены в таблице 11.

Таблица 11. Клинические ситуации, позволяющие заподозрить стеноз ПА

Table 11. Clinical situations raising suspicion for renal artery stenosis

Пациенты с анамнезом АГ до 30-летнего возраста
При развитии тяжелой АГ у лиц старше 55 лет
При быстро прогрессирующей АГ (внезапное развитие и неуклонное ухудшение течения ранее контролируемой АГ) или при резистентной к терапии АГ, а также с АГ злокачественного течения
Пациенты с ухудшением функции почек, развитием азотемии на фоне лечения ИАПФ или БРА
Пациенты с необъяснимым изменением размера почки или с разницей в размерах обеих почек > 1,5 см
При наличии в клинической картине эпизодов острой левожелудочковой недостаточности (внезапный необъяснимый отек легких). Данные проявления часто ассоциируются с двусторонним стенозом ПА
При выслушивании систолического шума над брюшным отделом аорты
Лица с множественным атеросклеротическим поражением коронарных или периферических артерий

Ранней и правильной диагностике РВАГ способствует анализ данных анамнеза и клинических проявлений (табл. 11). Осмотр пациентов должен включать аускультацию артерий, определение пульса и измерение АД на всех четырех конечностях. Аускультация в проекции ПА, аорты и ее ветвей в части случаев выявляет наличие систолического шума [77,80].

Лабораторные методы исследования направлены на выявление характерных изменений: гиперкреатинемии, снижения СКФ, гиперкалиемии, дислипидемии [85]. Все пациенты с АСПА и РВАГ подлежат регулярному обследованию, направленному на выявление сердечно-сосудистых ФР, ПОМ, сопутствующих состояний в соответствии с рекомендациями по ведению больных АГ [79].

Неинвазивные и инвазивные методы инструментального исследования. Инструментальные методы исследования у пациентов с подозрением на РВАГ включают в себя проведение УЗИ почек и дуплексного сканирования ПА, КТ ангиографию с контрастированием ПА, МР-ангиографию и рентгеноконтрастную ангиографию ПА. УЗИ почечного артериального кровотока рекомендовано применять как метод первой линии скрининга стеноза ПА [78,87]. При проведении УЗИ почек и дуплексного сканирования с цветовым картированием ПА измеряются такие показатели гемодинамики, как пиковая (систолическая) скорость кровотока, индекс почечной резистентности (ренально-аортальное отношение), а также его значения, которые демонстрируют относительно достоверную корреляцию с ангиографической картиной [88,89]. Чувствительность метода во многом зависит от оператора и от конституциональных особенностей пациента и достигает 85%, а специфичность – 92%

[90,91]. Чувствительность и специфичность МР-ангиографии, достигают 94-97% и 85-93%, соответственно. Этот метод успешно применяется в качестве скрининга у пациентов со стенозом ПА и дает более точную характеристику ПА и их строения, однако в сравнении с рентгеноконтрастной ангиографией данный метод способен переоценивать степень стеноза [92,93]. Проведение КТ с контрастированием ПА является высокоинформативным (92-98%) и чувствительным (64-100%) методом диагностики, и этот метод также рекомендован в качестве скрининга. Его недостатком является невозможность оценки остаточного просвета артерии при выраженном кальцинозе стенок сосуда [88].

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики и определения показаний для оперативного лечения является субтракционная ангиография ПА. Рентгеноконтрастная ангиография не является скрининговым методом диагностики у пациентов с подозрением на стеноз ПА и выполняется только при наличии признаков стеноза ПА по данным неинвазивных методов диагностики [94,95]. Основным преимуществом данного метода является возможность наиболее точно установить наличие и степень стеноза при помощи дополнительных методов определения значимости стеноза, таких как систолический градиент давления, фракционный резерв кровотока (ФРК) [96,97].

Нефросцинтиграфия с каптоприлом, так же как и определение активности ренина в почечной и кубитальной вене, а также каптоприловый тест с ренином (определение активности ренина плазмы (АРП) до и после применения каптоприла), не рекомендуются в качестве скрининговых методов диагностики РВАГ [78,97].

Для умеренных стенозов ПА рекомендовано использование дополнительных методов физиологической оценки значимости стенозов с целью определения их гемодинамической значимости. Инвазивные методы оценки гемодинамической значимости стеноза ПА включают измерение среднего и систолического градиента давления, определение соотношения давления в дистальном сегменте ПА к давлению в аорте на протяжении всего сердечного цикла и измерение ФРК. Систолический градиент давления более 20 мм рт. ст. имеет большую чувствительность и специфичность, чем ангиографический процент стеноза в прогнозе снижения степени АД после эндоваскулярной реваскуляризации ПА. ФРК имеет достоверно установленные границы нормы 0,80. Пороговая величина разделяет ишемическое и неишемическое значение ФРК для данного измерения. При значении ФРК меньше 0,80 стеноз, как правило, способен провоцировать ишемию паренхимы почек [96,97].

Ангиографическое исследование несет низкий риск осложнений, однако процедура проводится с осторожностью при развитии ХПН ввиду повышения риска развития контраст-индуцированной нефропатии. В случае, если ангиография проводится пациенту с уровнем креатинина крови, не превышающим 176 мкмоль/л (2 мг/дл), риск осложнений, связанных с процедурой, не меняется, при более высоких значениях риск повышается. Для профилактики контраст-индуцированной нефропатии эффективно использование низкоосмолярных контрастов, проведение периперационной профилактики [78].

Рекомендации к проведению ангиографии ПА

Рекомендации	Класс	Уровень
Проведение ангиографии ПА целесообразно у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий [94]	IIa	B
Проведение ангиографии ПА можно рассматривать при наличии диагностических критериев, указанных в таблице 11, во время проведения коронароангиографии и ангиографии других сосудистых бассейнов [95]	IIb	A
Проведение ангиографии ПА целесообразно рассматривать в случае выявления признаков стеноза ПА по данным ультразвукового дуплексного сканирования, МСКТ или МР-ангиографии, с целью оценки значимости стеноза ПА, если предполагается проведение эндоваскулярного или хирургического лечения [97]	IIa	A

8.5 Лечение

Пациенты с РВАГ атеросклеротического генеза с учетом ПОМ и сочетанной сердечно-сосудистой патологии составляют категории высокого риска ССО, и вне зависимости от выбора метода лечения во всех случаях обоснована тактика оптимального лечения, сочетающая немедикаментозные методы лечения с учетом установленных факторов ССР и комплексную медикаментозную терапию, включающую применение гипотензивной терапии, антиромбоцитарных лекарственных средств и АГП [84,86,98,99,100].

Рекомендации по диагностическим критериям стеноза ПА

Метод исследования	Параметры	Класс	Уровень
УЗИ [88,89]	Пиковая систолическая скорость в почечной артерии/ пиковая систолическая скорость в аорте > 3,5 Пиковая систолическая скорость в почечной артерии > 200 см/сек Конечно-диастолическая скорость в почечной артерии > 90 см/сек Снижение почечного резистивного индекса < 0,7	I	A
КТ-ангиография [88] МР-ангиография [92,93]	Уменьшение диаметра почечной артерии более 50% (умеренный), более 70% (выраженный или гемодинамически значимый стеноз)	I	B
Селективная ангиография [97]	Уменьшение диаметра почечной артерии более 50% (умеренный стеноз), более 70% (выраженный или гемодинамически значимый стеноз)	IIb	B
Градиент давления [97]	> 20 мм рт. ст.		
Фракционный резерв кровотока [97]	≤ 0,80		

Медикаментозное лечение

Все пять основных классов АГТ способны эффективно контролировать АД при РВАГ. В большинстве случаев показана комбинированная АГТ, включающая применение препаратов, блокирующих РАС. Ключевая роль гиперактивации РАС при АСПА в прогрессировании поражения почек, эффективность ИАПФ и БРА в обеспечении контроля АД, кардиопротекции, нефропротекции, улучшении прогноза по развитию ССО обосновывают важность применения этих классов АГТ при РВАГ атеросклеротической этиологии [80]. В настоящее время применение ИАПФ и БРА рекомендовано для лечения РВАГ при одностороннем стенозе ПА, кроме того, в последние годы показания к применению этих препаратов расширились: может быть также рассмотрена возможность их применения при выраженном двустороннем стенозе ПА при условии тщательного динамического наблюдения за функциональным состоянием почек [87]. С учетом нефропротективной эффективности блокаторов РАС, такая тактика особенно обоснована в составе комбинированной АГТ при резистентном течении АГ и ПОМ. У большинства больных РВАГ отмечена хорошая переносимость терапии блокаторами РАС, однако в редких случаях на фоне лечения этими препаратами и устранения вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II на постгломерулярные артериолы наблюдалась гипоперфузия дистальнее стеноза, ухудшение функции почек, развитие острого повреждения почек. В большинстве случаев эти повреждения носили преходящий, обратимый характер, после отмены блокаторов РАС функция почек восстанавливалась. Рассматривая возможность применения препаратов, блокирующих РАС при выраженном двустороннем стенозе ПА, эксперты указывают на недостаточно высокий класс (IIb) и уровень доказательности (B), основанный на нескольких нерандомизированных исследованиях, продемонстрировавших эффективность и хорошую переносимость этих препаратов [87]. Возможность применения блокаторов РАС при двустороннем стенозе ПА или при стенозе ПА единственной функционирующей почки требует особого внимания, осторожности, анализа ФР ухудшения функции почек на фоне проводимого лечения и нуждается в дальнейшем обосновании [80,87,97]. Тактика контроля уровня креатинина и калия в сыворотке крови при назначении блокаторов РАС представлена в главе 7 «Вторичные почечные АГ».

Рекомендации по антигипертензивной терапии РВАГ

Рекомендации	Класс	Уровень
При РВАГ рекомендовано применение БКК, БАБ, диуретиков [78,87]	I	B
ИАПФ или БРА могут быть рекомендованы при РВАГ, ассоциированной с односторонним стенозом ПА [78,87,101,102]	I	B
Применение ИАПФ или БРА может быть рассмотрено при выраженном двустороннем стенозе ПА или при стенозе ПА единственной функционирующей почки при хорошей переносимости лечения и тщательном наблюдении за функцией почек [87,101,102]	IIb	B

При определении целевых значений снижения АД следует полагаться на рекомендации по целевому АД при ХБП (см. раздел «Вторичные почечные АГ»). Отдельно исследований по данной проблеме при РВАГ не проводилось [78].

Эндоваскулярное лечение

Влияние реваскуляризации ПА на контроль АД, функцию почек и выживаемость. Результаты проведенных крупных рандомизированных контролируемых исследований по анализу эффективности контроля АГ не продемонстрировали различий между эндоваскулярным лечением и оптимальной медикаментозной терапией, кроме незначительного снижения количества принимаемых АГП на фоне эндоваскулярного лечения. По влиянию на функции почек ни в одном крупном рандомизированном исследовании не было продемонстрировано преимуществ эндоваскулярного лечения над оптимальной медикаментозной терапией. Не было выявлено преимуществ эндоваскулярного лечения и по влиянию на заболеваемость и смертности от ССЗ [103].

Определены клинические ситуации, при которых оправдано проведение реваскуляризации ПА. Реваскуляризацию ПА рекомендовано проводить в следующих случаях:

1. Целесообразно рассматривать вопрос о проведении эндоваскулярного лечения ПА у пациентов с ФМД и неконтролируемой АГ. Баллонная ангиопластика со стентированием ПА у пациентов с ФМД является методом выбора [87].

2. Кандидатами на проведение реваскуляризации ПА могут быть пациенты с застойной сердечной недостаточностью и нестабильной стенокардией. Эндоваскулярное лечение ПА показано больным со стенозом ПА и развитием рецидивирующих обострений СН, а также с внезапным необъяснимым отеком легких. Чрескожная реваскуляризация гемодинамически значимого стеноза может быть выполнена пациентам с нестабильной стенокардией [87].

3. Чрескожная реваскуляризация ПА может быть выполнена пациентам с двусторонним гемодинамически значимым стенозом ПА, а также при одностороннем стенозе нормально функционирующей почки [87].

4. Чрескожная реваскуляризация ПА имеет преимущества над оптимальной медикаментозной терапией и показана при внезапном и стойком ухудшении течения ранее контролируемой АГ, рефрактерной, злокачественной АГ, при остром снижении функции почек на фоне применения блокаторов РАС и при наличии гемодинамически значимого одно- или двустороннего стеноза ПА [87].

Обращено внимание на необходимость тщательного отбора больных для проведения эндоваскулярного лечения пациентов со стенозом ПА и РВАГ, в том числе на оценку степени стеноза не только по данным количественной ангиографии, но также при помощи методов физиологической оценки гемодинамической значимости стеноза.

Рекомендации по проведению реваскуляризации ПА

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с острым коронарным синдромом, отеком легких и стенозом ПА 70-90% с постстенотическим градиентом > 20 мм рт. ст., ФРК ≤ 0,8; либо стенозом > 90% целесообразно рассмотреть эндоваскулярное лечение ПА [87,97,104,105]	IIa	B
Пациентам с двусторонним стенозом ПА и постстенотическим градиентом > 20 мм рт. ст., ФРК ≤ 0,8; размерами почки > 7 см (длина от полюса до полюса) и ХБП С4 целесообразно рассмотреть эндоваскулярное лечение ПА [104,105]	IIa	B

Пациентам с ХБП С4 с тяжелым двусторонним стенозом ПА или тяжелым стенозом ПА единственной функционирующей почки целесообразно рассмотреть эндоваскулярное лечение ПА [97,104,106]	Ila	B
Пациентам с неконтролируемой АГ на фоне приема оптимальной медикаментозной терапии с тяжелым стенозом ПА целесообразно рассмотреть эндоваскулярное лечение ПА [96,97,107]	Ila	B
У пациентов с рецидивирующей СН и односторонним умеренным стенозом ПА и постстенотическим градиентом > 20 мм рт. ст., ФРК ≤ 0,8 рекомендовано рассмотреть эндоваскулярное лечение ПА [97,106,107]	I	B
Пациентам с ФМД и неконтролируемой АГ целесообразно рассмотреть вопрос о проведении эндоваскулярного лечения ПА [108]	Ila	B

Хирургическое лечение

К операциям сосудистой реконструкции для лечения стенозов ПА в основном прибегают в тех случаях, когда по тем или иным причинам не может быть выполнено эндоваскулярное лечение [78,109]. Для проведения хирургической реваскуляризации разработаны соответствующие показания и обоснован ряд хирургических вмешательств [110].

8.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз

Все пациенты с АСПА и РВАГ подлежат длительному наблюдению и регулярному обследованию для оценки в динамике ПОМ, функции почек, адекватного контроля АД и сопутствующей патологии. Для оценки проходимости стента рекомендуется контрольная визуализация с помощью дуплексного сканирования ПА [84].

Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с РВАГ атеросклеротического генеза снижается вследствие развития ССО [111].

При прогрессирующем снижении функции почек до терминальной стадии ХБП показатели смертности возрастают. Эффективный медикаментозный контроль АД и липидного профиля, применение оптимальной медикаментозной терапии позволяют снизить риск развития как почечных, так и ССО.

Особенности диагностики и лечения РВАГ, обусловленной другими, более редкими причинами, представлены в соответствующих руководствах.

9. ЭНДОКРИННЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТОНИИ

9.1 ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

9.1.1 Определение

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – собирательное понятие, включающее группу заболеваний, обусловленных гиперпродукцией минералокортикоидного гормона коры надпочечников – альдостерона, автономной или полуавтономной по отношению к ренин-ангиотензиновой системе.

Рубрики МКБ-10:

Гиперальдостеронизм (Е 26)

- Е 26.0 Первичный гиперальдостеронизм.
- Е 26.9 Гиперальдостеронизм неуточненный.

9.1.2 Эпидемиология и классификация

ПГА включает в себя гетерогенную группу распространенных спорадических форм и более редких семейных форм заболевания. В настоящее время эта группа включает формы, подлежащие хирургической коррекции: альдостерому, значительно реже – карциному коры надпочечника и первичную (одностороннюю) гиперплазию коры надпочечника, а также формы, при которых контроль АГ достигается назначением медикаментозной терапии: идиопатический (псевдопервичный) гиперальдостеронизм (ИГА) при двусторонней гиперплазии коры надпочечников и редкие СФ ПГА I–IV типов [112,113,114]. Проведенные в последние десятилетия исследования свидетельствуют о более широкой, чем считали ранее, распространенности ПГА. По сводным данным, распространенность ПГА варьирует в зависимости от обследуемой когорты и критериев, используемых для диагностики, составляя 5–20% среди всей популяции больных АГ [112,114,115,116]. Основные формы ПГА и их распространенность представлены в таблице 12 [117,118].

Установлена связь распространенности ПГА со степенью тяжести АГ: она возрастает по мере увеличения степени тяжести АД с 3,9% при АГ 1-й степени до 13,2% при АГ 3-й степени [119]. Наибольшая распространенность ПГА, достигающая 12–24%, наблюдается при резистентном течении АГ [120,121,122]. Синдром злокачественного течения АГ наблюдается у 7,8% больных с альдостеромой.

Опухолевые формы ПГА: в большинстве случаев – аденомы (альдостеромы) клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующие минералокортикоидный гормон – альдостерон,

Таблица 12. Основные формы ПГА и их распространенность среди всех форм ПГА

Table 12. The main forms of primary hyperaldosteronism (PHA) and their prevalence among all forms of PHA

	Формы ПГА	Распространенность среди всех форм ПГА
1.	Альдостерома коры надпочечника	30%
2.	Идиопатический (псевдопервичный) гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечника)	60%
3.	Первичная (односторонняя) гиперплазия коры надпочечника	2%
4.	Семейные формы ПГА: • СФ ПГА I типа (гиперальдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами) • СФ ПГА II типа (альдостерома или двусторонняя гиперплазия) • СФ ПГА III типа • СФ ПГА IV типа • ПГА с синдромом PASNA	1-6% < 1% < 6% < 1% < 0,1% Единичные наблюдения
5.	Карцинома, продуцирующая альдостерон	< 1%
6.	Альдостерома или карцинома вненадпочечниковой локализации	< 0,1%

чаще имеют небольшой размер (1–2 см), преимущественно – односторонние опухоли, но могут быть и двусторонними, чаще диагностируются у женщин в возрасте 30–40 лет. Распространенность альдостером среди всей популяции АГ – не более 1% [121]. Альдостеромы могут быть диагностированы в случаях выявления инциденталом надпочечника, распространенность их среди инциденталом колеблется в пределах 2–10% [113,122]. Карцинома коры надпочечников, секретирующая альдостерон, – редкая причина ПГА, может достигать больших размеров. Прогностически протекает неблагоприятно.

Формы ПГА, протекающие при гиперплазии коры надпочечников: ИГА выявляется при двусторонней диффузной или диффузно-узловой гиперплазии коры надпочечников – наиболее частая форма ПГА (до 60% всех случаев ПГА), её диагностируют в 6, 4% случаев у больных АГ [123]. Первичная гиперплазия коры надпочечника – преимущественно односторонняя гиперплазия и гиперфункция клубочковой зоны коры надпочечника. Распространенность – не более 2–5% среди всех случаев ПГА. Заболевание чаще встречается у мужчин (в 80%), в среднем в возрасте 45 лет [124]. Первичный генез данной патологии обосновывается ремиссией АГ и нормализацией продукции альдостерона после односторонней адреналэктомии [125].

Распространенность *наследственных форм* заболевания составляет 1–6% среди всех форм ПГА. В настоящее время идентифицированы 4 формы ПГА с аутосомно-доминантным наследованием: они включают СФ ГПА, I–IV типов, а также ПГА с синдромом PASNA (primary aldosteronism with seizure and neurologic abnormalities) – синдромом, связанный с генетическими мутациями, зарегистрирован в единичных наблюдениях у детей с неврологическими расстройствами, судорожным синдромом [126]. Среди наследственных форм ПГА наиболее изучена СФ ПГА I типа или ПГА, корригируемый глюкокортикоидами – моногенная форма ПГА [118,126]. Эта СФ ГПА наследуется по аутосомно-доминантному типу, составляет 1% среди всех форм ПГА и обусловлена развитием гибридной мутации, которая приводит к образованию химерного гена *CYP11B1/CYP11B2*, при этом гиперсекреция альдостерона зависит от эндогенной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Именно этой особенностью регуляции определяется важность своевременной диагностики этиологии АГ у этих пациентов: назначение глюкокортикоидов приводит к подавлению секреции альдостерона и нормализации АД.

9.1.3 Клиническая картина

Клинические проявления опухолевых и неопухолевых форм ПГА не имеют существенных различий и связаны с АГ, гиперальдостеронемией и гипокалиемией. К характерным для ПГА проявлениям относят нейромышечные и почечные симптомы. Гиперсекреция альдостерона ведет к увеличению реабсорбции натрия, избыточной экскреции калия и к снижению содержания калия в сыворотке крови, что приводит к развитию гипокалиемии и связанных с ней основных клинических проявлений ПГА. При уровне калия сыворотки крови 3,5–3,6 ммоль/л диагностируют нейромышечные и почечные проявления гипокалиемии, метаболические изменения, регистрируемые на ЭКГ [11,127]. Характерные *нейромышечные симптомы* ПГА: мышечная слабость, боль в мышцах, парестезии, судороги мышц верхних и нижних конечностей, чаще в ночные часы. *Почечные симптомы:* полиурия, никтурия, гипоизостенурия, щелочная реакция мочи, умеренная альбуминурия. Эти симптомы могут иметь непостоянный, преходящий характер. В некоторых случаях наблюдается малосимптомное течение заболевания, преобладают проявления гипертонической энцефалопатии. Гипокалиемия (менее 3,5 ммоль/л) не является постоянным проявлением ПГА, её диагно-

стируют только в части случаев (в 9–37%) [115], чаще – у пациентов с альдостеромой (в 48%) [123]. В остальных случаях ПГА может преобладать нормокалиемия [128]. *Артериальная гипертензия* у большинства больных является постоянным симптомом. Гиперволемиа в сочетании с задержкой натрия рассматривается как основной патогенетический механизм минералокортикоидной АГ. У большинства больных ПГА наблюдается тяжелая АГ [113,119,120,129]. В части случаев АГ приобретает кризовый вариант течения [130]. При наследственной форме заболевания – СФ ПГА I типа – АГ часто развивается в детском возрасте и характеризуется тяжелым течением с развитием цереброваскулярных осложнений, отягощенным семейным анамнезом по АГ [126].

В редких случаях ПГА может протекать с нормальным уровнем АД, этот фенотип связан с повышенным риском развития АГ (субклинический или неклассический ПГА) [131].

Помимо непосредственного влияния на развитие АГ, гиперсекреция альдостерона при ПГА ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, нарушением эластических свойств артерий, развитием периваскулярного фиброза, ремоделированием миокарда. При ПГА чаще, чем при эссенциальной АГ, регистрируются ПОМ, более тяжелые в сопоставлении со степенью тяжести и продолжительностью АГ. Кроме того, чаще, чем при эссенциальной АГ с нормальной секрецией альдостерона и при сопоставимом уровне АД, течение заболевания осложняется развитием ССО, инсульта, ИБС, сердечной недостаточности, СД, МС [132]. ПГА ассоциирован с повышенным риском развития ФП, распространенность её достигает 7,1–7,3% [133]. Повреждающие эффекты гиперсекреции альдостерона проявляются независимо от уровня АД и формируют изменения, которые характеризуют пациентов с ПГА как категорию высокого и очень высокого ССР.

9.1.4 Скрининг и диагностика

Основные задачи диагностики ПГА:

- Определение вероятности наличия у пациентов с АГ ПГА.
- Установление диагноза – верификация клинико-морфологической формы ПГА и определение тактики лечения.
- Исследование состояния органов-мишеней и стратификация риска ССО с целью обоснованного выбора комплексной медикаментозной терапии и обеспечения органопroteкции.

Обследование проводят в соответствии с принятыми этапами диагностического поиска: *на первом этапе*, проведение которого возможно в амбулаторных условиях, проводят скрининг – диагностический поиск, направленный на определение вероятности наличия клинико-биохимических проявлений ПГА среди категорий пациентов с относительно высокой распространенностью этой патологии [113,121,128,134] (табл. 13).

По мнению некоторых экспертов, показания для скрининга целесообразно расширить, и ранее предлагалось также проводить скрининг на ПГА при АГ у пациентов с диагностированным синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), однако проведение скрининга у этой категории пациентов в настоящее время в полной мере не обосновано [118].

При проведении скрининга среди целевых категорий пациентов, имеющих наибольшую вероятность развития ПГА, на начальных этапах диагностики анализируют клинические проявления заболевания, наличие гипокалиемии, не связанной с приемом диуретиков, метаболические изменения по данным ЭКГ [127]. Скрининг на первом этапе может быть затруднен в случаях малосимптомного течения заболевания при отсутствии гипокалиемии и невысоком уровне АД. Проведение скрининга в группах пациентов с высокой распространенностью ПГА позволяет снизить риск «пропущенных» случаев заболевания. Несмотря на

относительно высокую распространенность ПГА и наличие показаний, скрининг среди представленных категорий больных АГ находится на невысоком уровне и не превышает 8–13% [135].

9.1.4.1 Методы лабораторной диагностики

При выявлении показаний к дальнейшему обследованию проводят скрининг по показателям РААС.

Скрининг по показателям РААС

Исследование показателей РААС позволяет на этапе скрининга определить основные, общие для неоднородной группы ПГА, диагностические критерии: неадекватно повышенный уровень концентрации альдостерона плазмы (КАП) по сравнению с низкой АРП, которая не подвержена стимулирующим воздействиям. Эти критерии в целом характеризуют группу ПГА – все формы ПГА разной этиологии. Исходя из этого, при проведении скринингового обследования анализируют КАП, АРП (или прямую концентрацию ренина – ПКР), а также, при необходимости, соотношение этих величин – альдостерон-рениновое соотношение (АРС) [112,113,114,116,128]. По разным данным, величина показателя АРС колеблется в широком диапазоне пороговых величин в пределах ≥ 20 –40 (нг/дл)/(нг/мл/ч) [113,115,119,135]. Целесообразным считают оценивать критерий АРС не изолированно, а в

сочетании с уровнем КАП более 15–20 нг/дл [113,121]. Предположить возможность наличия ПГА можно при анализе абсолютных значений АРП менее 1 нг/мл/час (или ПКР ниже референсного значения) и КАП ≥ 10 нг/дл (более 277 пмоль/л) [117].

Уровень АРП – основной опорный диагностический критерий, который на этапе скрининга позволяет дифференцировать первичный (низкорениновый) и вторичный гиперальдостеронизм, при котором уровень АРП повышен и является стимулом для секреции альдостерона [12,117].

Низкий уровень АРП может наблюдаться при ряде состояний, и для выявления истинной супрессии АРП проводят различные стимулирующие РАС пробы (низконатриевую диету, диуретики) [113,127]. Часто применяют тест часовой ходьбы, который позволяет выявить больных с достоверно низкой АРП: уровень АРП, не превышающий 1 нг/мл/ч после стимулирующей нагрузки, принят за критерий низкорениновой АГ. Важно учитывать, что на параметры РААС оказывают влияние многочисленные медикаментозные и физиологические факторы, недооценка которых может приводить к диагностическим неточностям, ошибкам и повлиять на результаты исследования [113,134,136].

Разнонаправленное воздействие некоторых лекарственных средств на уровень КАП и АРП представлено в таблице 14.

Таблица 13. Показания для скрининга ПГА

Table 13. Indications for PHA screening

Пациенты с АГ 2 и 3 степени
АГ, резистентная к проводимой АГТ (АД > 140/90 мм рт. ст. при приеме трёх и более АГП, включая диуретик)
Контролируемая АГ (АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне приема четырёх и более АГП)
АГ, протекающая с гипокалиемией – спонтанной или индуцируемой диуретиками
Пациенты с нормокалиемией при тяжелой и резистентной АГ, учитывая возросшую распространенность нормокалиемии при ПГА
При более тяжелом ПОМ и ССО в сопоставлении с уровнем и продолжительностью АГ
АГ с выявленной по данным КТ инциденталомой
При диагностированной ФП у больных АГ, учитывая связь гиперальдостеронемии с развитием фиброза и ремоделирования миокарда
Пациенты с АГ и семейным анамнезом раннего возникновения АГ или цереброваскулярных осложнений в молодом возрасте (до 40 лет)
Родственники первой степени родства больных АГ с диагностированным ПГА

Таблица 14. Факторы, влияющие на концентрацию альдостерона и активность ренина в плазме крови и приводящие к ложноположительным и ложноотрицательным результатам

Table 14. Factors affecting the plasma aldosterone concentration and renin activity and leading to false positive and false negative results

Медикаменты	Влияние на КАП	Влияние на АРП	Влияние на АРС
БАБ	↓	↓ ↓	↑ (ЛП)
Агонисты альфа-адренорецепторов (клонидин, метилдопа)	↓	↓ ↓	↑ (ЛП)
Диуретики (тиазидные, петлевые)	→ ↑	↑ ↑	↓ (ЛО)
Калийсберегающие диуретики	↑	↑ ↑	↓ (ЛО)
ИАПФ	↓	↑ ↑	↓ (ЛО)
БРА	↓	↑ ↑	↓ (ЛО)
БКК (ДП)	→ ↓	↑	↓ (ЛО)
ПИР	↓	↓	↑ (ЛП)
НПВС	↓	↓ ↓	↑ (ЛП)
Стероиды	↓	→ ↓	↑ (ЛП)
СИОЗС	↑	↑	↓ (ЛО)

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – понижение; → – без изменения.

ЛП – ложноположительный; ЛО – ложноотрицательный; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

БКК (ДП) – блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины); ПИР – прямые ингибиторы ренина; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Note: ↑ – increases levels; ↓ – decreases levels; → – no change.

ЛП – false positive (FP); ЛО – false negative (FN), НПВС – nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), БКК (ДП) – calcium channel blockers, dihydropyridines (CCB (DHPs); ПИР – direct renin inhibitors (DRI); СИОЗС – selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

Уровень КАП подвержен колебаниям и зависит от ряда факторов: времени суток проводимого исследования, от выраженности гипокалиемии, фазы менструального цикла и приема контрацептивов, отмечены также индивидуальные колебания КАП в пределах 20–30% [113,117]. На величину АРП влияет возрастной фактор (супрессия АРП у пожилых), а также различный солевой режим [113,127]. Для исключения медикаментозных воздействий на величину КАП и уровень ренина, как минимум за 2 недели до исследования отменяют прием лекарственных средств, влияющих на них. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов отменяют не менее чем за 4 недели до исследования [118]. По показаниям при тяжелой АГ допускается прием препаратов с минимальным влиянием на РААС: α -АБ (празозин, доксазозин), недигидропиридиновых БКК (верапамил), а также моксонидина [113,114]. При невозможности отмены АГТ при тяжелом течении АГ с сопутствующей патологией (ИБС, ХСН) допускается возможность исследования показателей РААС на фоне проводимой терапии с учетом направленности влияния отдельных препаратов на показатели РААС [113]. Интерпретация полученных результатов при таком подходе значительно затруднена, и в большинстве случаев требуется повторное исследование КАП и АРП с соблюдением соответствующих ограничений и учета всех факторов, влияющих на величину этих параметров [113].

Важно учитывать, что низкорениновые формы АГ могут протекать не только с высокой, но также и с нормальной или незначительно повышенной продукцией альдостерона. В этих случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз для уточнения этиологии АГ. Возможная этиология: низкорениновые формы ГБ (эссенциальной АГ); редкие генетически обусловленные синдромы: синдром Лидлла, синдром Геллера, псевдогипоальдостеронизм 2-го типа (синдром Гордона), синдром мнимого избытка минералокортикоидов и некоторые другие редкие причины [12,13].

Установление окончательного диагноза, верификация клинико-морфологических форм ПГА и определение дальнейшей тактики лечения проводят в условиях специализированных стационаров. Применяются методы диагностики, направленные на выявление односторонних форм ПГА, подлежащих хирургическому лечению (альдостерома, первичная гиперплазия коры надпочечника), и двусторонних (идиопатический гиперальдостеронизм), требующих медикаментозного лечения.

Диагностические тесты

Диагностические нагрузочные пробы позволяют выявить нарушения функционального состояния РААС в виде неадекватной реакции на нагрузки, установить автономность секреции альдостерона опухолью от влияния РАС и зависимости этой секреции от АКТГ [113,127].

Рекомендовано проведение одного или нескольких из основных четырех диагностических тестов, подавляющих в норме секрецию альдостерона: тест с натриевой нагрузкой (увеличение потребления натрия в количестве более 200 ммоль на протяжении 3-х дней); тест с инфузией физиологического раствора (внутривенная четырехчасовая инфузия 2 л 0,9% физиологического раствора); тест с супрессией альдостерона флудрокортизоном; тест с каптоприлом 25–50 мг. Методика проведения этих тестов представлена в соответствующих публикациях [113,117].

Эти тесты позволяют в большинстве случаев установить отсутствие снижения КАП при наличии альдостеромы и адекватное её снижение при остальных формах ПГА. Применение теста с натриевой нагрузкой и с инфузией физиологическим раствором имеет ограничения: проведение их не рекомендовано при высоком АД, сердечной недостаточности.

С диагностической целью также предложен тест четырехчасовой ходьбы (постуральный тест), основанный на суточных колебаниях секреции альдостерона в зависимости от секреции АКТГ. При автономной от РАС секреции альдостерона аденомой и главенствующим влиянием АКТГ максимальный уровень КАП определяется в утренние часы, и далее характерно снижение его к 12–13 часам. В отличие от больных с альдостеромой, при остальных формах ПГА в большинстве случаев наблюдается адекватная стимуляция альдостерона (на 50–60%), опосредованная чувствительностью к ангиотензину II [127,136,137]. Точность этого теста составляет 85%. Специфичность при диагностике односторонних форм ПГА достигает 100% [137]. Ограничение диагностической точности связано с зависимыми от ангиотензина II альдостеромами – со случаями, при которых, несмотря на супрессию ренина, отмечается повышенная чувствительность к ангиотензину II, стимулирующему уровень альдостерона [135]. При проведении функциональных тестов во всех случаях ПГА наблюдаются исключения из общей закономерности. В настоящее время ни одни из рассмотренных тестов нельзя отнести к «золотому стандарту», позволяющему дифференцировать отдельные формы ПГА. Выбор конкретного диагностического теста зависит от состояния пациента (уровня АД, согласия пациента), а также основывается на врачебном опыте проведения отдельных диагностических проб.

Рекомендации по скринингу и диагностике ПГА

Рекомендации	Класс	Уровень
ГПА включает в себя гетерогенную группу распространенных спорадических форм и более редких СФ [113,114]	I	A
Рекомендовано проведение скрининга в группах пациентов с относительно высокой распространенностью ПГА, имеющих наибольшую вероятность развития ПГА (представлены в табл. 12) [113,114,121,128,134]	I	B
На начальном этапе скрининга у категорий пациентов высокого риска целесообразно использовать общие для неоднородной группы ПГА диагностические критерии, основанные на исследовании абсолютных значений АРП (или ПКР), КАП, а также АРС [12,117]	Ila	B
У пациентов с положительным первичным тестом скрининга (выявление низкоренинового гиперальдостеронизма (АРП < 1 нг/мл/ч или ПКР ниже референсного значения), целесообразно проведение диагностического теста, направленного на подавление уровня КАП (для подтверждения/исключения автономной секреции альдостерона) [113,117]	Ila	B

9.1.4.2. Методы топической диагностики

Методы топической диагностики направлены на визуализацию и на оценку характера структурных изменений в надпочечниках.

Во всех случаях у больных АГ с выявленной при проведении скрининга гиперальдостеронемией и супрессией АРП показано проведение КТ или МРТ надпочечников. МРТ не имеет преимуществ по сравнению с КТ в плане выявления изменений в надпочечниках при ПГА [138]. Достоинством этих методов является возможность определения локализации и размера объемного образования, что особенно важно при выявлении опухоли более 4 см в диаметре – исключение злокачественных образований

[113]. Ограничения КТ в выявлении патологии надпочечников: выявление и интерпретация результатов затруднены при небольших (менее 1 см в диаметре) альдостеромах, множественных или двусторонних альдостеромах, при двусторонних макроузловых гиперпластических изменениях, что может приводить к ложноотрицательным (22% случаев) или ложноположительным результатам (25% случаев). Кроме того, важно учитывать возможность выявления гормонально неактивных образований (инциденталом), особенно у лиц старше 35 лет [113]. КТ и МРТ не позволяют судить о функциональной гормональной активности выявленных изменений, во всех случаях требуется сопоставление с показателями РААС.

Сравнительный селективный венозный забор крови (ССВЗК) – флебография центральных надпочечниковых вен со сравнительным исследованием концентрации альдостерона с обеих сторон – ведущий метод оценки функциональной активности структурных изменений в надпочечниках [113]. Этот метод рассматривают как «золотой стандарт» в дифференциальной диагностике различных форм ПГА. Чувствительность и специфичность ССВЗК при выявлении стороны локализации альдостеромы составляет 95% и 100%, соответственно. ССВЗК позволяет дифференцировать односторонние поражения надпочечника, подлежащие хирургическому лечению, от двусторонних, может подтвердить сторону локализации альдостером малых размеров, а также позволяет отличить гормонально неактивные опухоли от альдостером. Метод рекомендован пациентам с ПГА, которым по результатам нагрузочных тестов и КТ показана адреналэктомия [113]. Исследование является технически сложным, должно проводиться опытным интервенционным специалистом в условиях специализированного центра. Технический подход и критерии положительного результата исследования разнообразны и представлены в соответствующих рекомендациях [138].

Рекомендации по проведению методов топической диагностики ПГА

Рекомендации	Класс	Уровень
Проведение КТ надпочечников целесообразно всем пациентам с установленным ПГА с целью уточнения характера структурных изменений и исключения больших (диаметром более 4 см) новообразований – карцином коры надпочечника, продуцирующих альдостерон [113,114]	IIa	B
ССВЗК является ключевым диагностическим тестом и рекомендован для подтверждения односторонней гиперсекреции альдостерона – выявления пациентов с ПГА, которым показана односторонняя лапароскопическая адреналэктомия [112,114,138]	I	B
Проведение ССВЗК показано только в случаях установленного диагноза ПГА, при согласии пациента и отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению [112,113,114]	I	B
ССВЗК целесообразно проводить только в стандартизованных условиях, в специализированных центрах [112,113]	IIa	B

9.1.4.3 Генетическое тестирование

Генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции позволяет провести раннюю диагностику моногенной формы заболевания – СФ ПГА I типа, что позволяет своевре-

менно назначить патогенетически обоснованное лечение и избежать развития ССО [113,114,119,126].

Рекомендации по генетическому тестированию ПГА

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам с диагностированным ПГА в возрасте до 20 лет, а также с отягощенным семейным анамнезом по наличию ПГА или инсультов у родственников в молодом возрасте (до 40 лет), рекомендовано проведение генетического тестирования с целью выявления СФ ПГА I типа (ГПА, корригируемый глюкокортикоидами) [114,126]	I	B

Предложено также проведение генетического тестирования у детей с ПГА для исследования мутации KCNJ5 с целью исключения СФ ПГА 3 типа, для которых характерно тяжелое течение заболевания, резистентная к терапии АГ [126].

9.1.5 Лечение

Целенаправленная дифференциальная диагностика, верификация клинко-морфологических форм ПГА позволяет определить тактику лечения – хирургического при односторонней патологии (альдостерома, первичная /односторонняя/ гиперплазия коры надпочечника) и медикаментозного – при двусторонних гиперпластических и опухолевых изменениях в надпочечниках.

Хирургическое лечение

Односторонняя эндоскопическая адреналэктомия является оптимальным методом лечения больных с диагностированной односторонней патологией [138]. Устранение причины гиперальдостеронемии в большинстве случаев приводит к нормализации уровня КАП, возрастанию АРП [12,113]. В 50-80% случаев наблюдается нормализация или значительное снижение АД [139]. В части случаев удаление альдостеромы, несмотря на нормализацию секреции альдостерона, не приводит к улучшению течения АГ, что связано с длительным анамнезом АГ, степенью тяжести АГ до операции, выраженными органическими поражениями в органах-мишенях и рядом других причин [138]. Хирургическое лечение односторонних форм ПГА должно устранить избыточную секрецию альдостерона у всех пациентов. Сохранение гиперальдостеронемии после адреналэктомии свидетельствует о том, что первоначальный диагноз был неверен, и у пациента были двусторонние, а не односторонние изменения в надпочечниках [138,139]. В таких случаях показана комбинированная АГТ.

Медикаментозное лечение

Медикаментозная АГТ проводится по показаниям при опухолевых и неопухолевых формах ПГА. При диагностированной альдостероме АГТ применяется в следующих случаях: в предоперационном периоде для адекватного контроля АД и гипокалиемии; при отказе пациента от хирургического лечения или когда сопутствующая патология делает маловероятным его применение; при резидуальной АГ после односторонней адреналэктомии [12,138,140].

АГТ показана во всех случаях ПГА, обусловленного двусторонней патологией: при ИГА, двусторонних альдостеромах, СФ ПГА [113,138]. При этих формах ПГА для достижения целевых уровней АД необходимо использовать АГП из рекомендованных основных и дополнительных классов в виде моно- или комбинированной терапии в зависимости от степени тяжести АГ, ПОМ и сопутствующих клинических состояний [12,138]. При

всех формах ГПА медикаментозная терапия должна быть нацелена не только на снижение АД, но и на устранение неблагоприятных эффектов альдостерона: формирование эндотелиальной дисфункции, развитие ССО. В первую очередь фармакотерапия включает применение антагонистов минералкортикоидных рецепторов – спиронолактона или эплеренона (в случаях плохой переносимости спиронолактона), поскольку они эффективно контролируют АД, корректируют метаболические нарушения, ПОМ и снижают риск ССО и прогрессирования почечной недостаточности [138,141]. Рекомендован прием спиронолактона в начальной дозе 12,5–25 мг/сут в 1–2 приема с последующим постепенным повышением при необходимости до суточной дозы 100 мг [113]. При назначении спиронолактона или эплеренона важно оценивать функциональное состояние почек: учитывать риск развития гиперкалиемии при ХБП 3 стадии. При ХБП 4 стадии следует избегать назначения этих препаратов [113].

При СФ ГПА I типа показано назначение глюкокортикоидов с целью частичной супрессии секреции АКТГ гипофизом, что способствует адекватному контролю АД и нормализации гиперальдостеронемии [112,114,126,142]. Рекомендован прием глюкокортикоидов в малых дозах: дексаметазон в дозе 0,125–0,25 мг/день или преднизолон – 2,5–5 мг/день, предпочтительнее в вечерние часы с целью супрессии высокого уровня АКТГ в ранние утренние часы. При тяжелом течении АД монотерапия глюкокортикоидами может не приводить к адекватному снижению АД, требуется присоединение антагонистов минералокортикоидных рецепторов и других АГП, чаще – БКК [142].

Рекомендации по лечению ПГА

Рекомендации	Класс	Уровень
При установленном диагнозе односторонних клиничко-морфологических формах ПГА рекомендовано проведение односторонней эндоскопической адреналэктомии [113,114,138]	I	B
При ПГА, обусловленном двусторонними гиперпластическими или опухолевыми изменениями в надпочечниках, а также при односторонних структурных изменениях, когда хирургическое лечение не показано в связи с высоким операционным риском, целесообразно применение спиронолактона в комбинации с другими АГП. В качестве альтернативы возможно применение эплеренона [113,138,139]	Ila	B

9.1.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз

После проведения хирургического лечения показан контроль целевых значений АД, в случаях резидуальной АД – контроль показателей РААС, по показаниям – проведение методов визуализации надпочечников.

Пациенты с ПГА подлежат длительному наблюдению во всех случаях проведения медикаментозной терапии (контроль целевых значений АД, лечение сопутствующих ССО).

При ранней диагностике и адекватном хирургическом лечении альдостером прогноз заболевания благоприятный. При длительном анамнезе заболевания, резидуальной АД прогноз определяется наличием ПОМ и ССО.

9.2 БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА И ДРУГИЕ ФОРМЫ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

9.2.1 Определения

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпро-

дукцией АКТГ опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ, в свою очередь, приводит к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса ЭГ [143,144,145].

АКТГ-эктопированный синдром – это симптомокомплекс гиперкортицизма, развивающийся вследствие избыточной продукции АКТГ опухолью внегипофизарной локализации.

Синдром Иценко-Кушинга – в русскоязычной литературе термин используется для обозначения доброкачественной опухоли надпочечника, секретирующей кортизол; в англоязычной литературе объединяет весь симптомокомплекс гиперкортицизма.

Экзогенный гиперкортицизм – симптомокомплекс гиперкортицизма, который развивается вследствие приема супрафизиологических доз глюкокортикоидных гормонов.

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или за счет вторичной стимуляции надпочечника АКТГ вследствие опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации. Настоящий термин объединяет все нефизиологические варианты эндогенной избыточной продукции кортизола.

Рубрики МКБ-10:

E24.0 Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения.

E24.3 Эктопический АКТГ-синдром.

E24.4 Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем.

E24.8 Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом.

E24.9 Синдром Иценко-Кушинга неуточненный.

9.2.2 Эпидемиология

БИК является чрезвычайно редкой патологией [143,144,145,146]. Заболеваемость БИК варьирует по различным источникам от 1,2–2,4 случаев на миллион населения в год по данным исследований в Европейских странах [145,147,148], до 6,2–7,6 случаев на миллион населения по данным работ из США [149]. При этом БИК является наиболее частой причиной (80–85% случаев) органической гиперпродукции кортизола – ЭГ. В 10–20% случаев ЭГ развивается из-за первичной патологии надпочечников, в 5–10% случаев – вследствие АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухоли любой внегипофизарной локализации (медуллярный рак ЩЖ, рак клеток островков Лангерганса, феохромоцитомы, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциномы легких, бронхов, тимуса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т.д.). Распространенность БИК составляет 39,1 случаев на 1 млн, заболеваемость 1,2–2,4 случая на 1 млн населения в год [143,144,145,147].

Исследовательские работы, направленные на поиск ЭГ в группах потенциального риска, свидетельствуют о значительно более высокой распространенности заболевания, чем ожидалось. Так, среди пациентов моложе 40 лет с рефрактерной или плохо контролируемой артериальной гипертензией ЭГ был подтвержден в 4–9% случаев [150,151].

9.2.3 Классификация

БИК следует отличать от АКТГ-эктопированного синдрома, причиной которого является АКТГ-секретирующая опухоль любой локализации, кроме гипофизарной. Кроме того, от БИК и АКТГ-эктопированного синдрома следует отличать различные формы АКТГ-независимого гиперкортицизма: синдром Иценко-Кушинга, под которым обычно подразумевается избыточная секреция кортизола самими надпочечниками без внешней стимуляции (табл. 15) [143,144].

ЭГ следует отличать от экзогенного, который обусловлен длительным приемом глюкокортикоидов (ГК) в супрафизиологических дозах.

Необходимо учитывать, что клинические и лабораторные проявления гиперкортицизма возможны при отсутствии истинного заболевания, как следствие повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на фоне физиологической реакции при определенных патологических и физиологических состояниях. В подобных случаях может отмечаться умеренно выраженный гиперкортицизм, а результаты первичных диагностических тестов оказываются ложноположительными и не всегда позволяют отвергнуть ЭГ.

Выделяют также субклинический гиперкортицизм – это изменение лабораторных показателей, соответствующих гиперкортицизму, у пациентов с доброкачественным новообразованием надпочечников при отсутствии клинических проявлений.

9.2.4 Скрининг

Категории пациентов высокого риска

Скрининг для исключения ЭГ можно применять в следующих когортах пациентов [143,144,146,147,148,149,150,151,152,153] (табл. 16).

Группы высокого риска были определены существующими международными клиническими рекомендациями [144], а также целым рядом исследований активного скрининга в когортах пациентов с клиническими симптомами ЭГ [143,144,149,151].

9.2.5 Диагностика

Диагноз гиперкортицизма основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях и инструментальных исследованиях, позволяющих не только подтвердить факт гиперпродукции кортизола, но и определить источник патологических проявлений, а также выявить осложнения заболевания.

9.2.5.1 Клиническая картина и осложнения ЭГ

Клинические проявления и осложнения ЭГ затрагивают большинство органов и систем пациента, сведения о которых приведены в таблице 17 [143,144,149].

Ключевые осложнения ЭГ и частота их нарушений, по данным различных исследований, суммирована в таблице 18 [143,144,150,151].

Сердечно-сосудистые осложнения ЭГ

Активный гиперкортицизм ассоциируется с 2-5-кратным увеличением смертности по сравнению с общей популяцией, в основном за счет ССО [143,144,145,147,148]. Действительно, для гиперкортицизма характерна своеобразная клиническая картина, осложненная рядом сопутствующих заболеваний, преимущественно включающих системную АГ в сочетании с висцеральным ожирением, нарушением толерантности к глюкозе и дислипидемией, формирующими метаболический синдром [148]. АГ осложняет течение эндогенного гиперкортицизма в 80-90% случаев [143,146]. По сравнению с общей популяцией у лиц с гиперкортицизмом вероятность развития сердечной недостаточности в 6 раз выше, инфаркта миокарда – в 2,1 раза, риск инсульта – в 4-5 раз [147,148].

В патогенез АГ при гиперкортицизме вовлечена активация РААС, возрастание минералокортикоидной активности через конкурентную активацию рецепторов избытком глюкокортикоидов и гиперэргические реакции симпатической и вазоконстрикторной систем. Важную роль играют нарушенная сосудистая реактивность по отношению к вазоконстрикторам, повышенная чувствительность бета-адренорецепторов к катехоламинам, супрессия механизмов вазодилатации. АГ в рамках гиперкортицизма носит постоянный характер.

Таблица 15. Классификация гиперкортицизма (эндогенный и функциональный)

Table 15. Classification of hypercortisolism (endogenous and functional)

Эндогенный	Функциональный (Псевдокушинг)
1. АКТГ-зависимый • БИК (гипофизарный генез) • АКТГ-эктопированный синдром (опухоль любого органа, продуцирующая АКТГ)	1. Состояния или заболевания, сопровождающиеся клиническими и лабораторными признаками • Депрессия или другая серьезная психиатрическая патология • Алкоголизм • Резистентность к глюкокортикоидам • Морбидное ожирение • Плохо контролируемый сахарный диабет
2. АКТГ-независимый • Кортикостерома • Рак коры надпочечников • Микронодулярная гиперплазия (как правило обоих надпочечников) • Макронодулярная гиперплазия (как правило обоих надпочечников)	2. Без клинических проявлений, но с лабораторными признаками • Физический стресс (госпитализация, хирургические вмешательства, боль) • Тяжелые нарушения всасывания пищи, недоедание, нервная анорексия • Изнуряющие интенсивные тренировки • Гипоталамическая аменорея; • Прием гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии; • Увеличение кортизол-связывающего глобулина

Таблица 16. Категории пациентов высокого риска для ЭГ

Table 16. Patients at high risk for endogenous hypercortisolism

Группы риска
Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, сахарный диабет и ожирение, АГ, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью);
Пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма;
Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела;
Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника;
Пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или АГ в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела; пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет

Диагностику ЭГ можно разделить на три этапа:

1. лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола;
2. дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ;
3. дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-эктопированного синдрома.

9.2.5.2 Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика факта наличия ЭГ

Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма перед проведением лабораторных исследований для установления ЭГ в первую очередь целесообразно исключить прием экзогенных ГК и состояний функционального гиперкортицизма (табл. 15). Согласно литературным данным, 1–3% взрослого населения получает терапию ГК [154].

АКТГ-зависимый ЭГ и АКТГ-независимый ЭГ

Для диагностики ЭГ целесообразно проведение как минимум двух лабораторных тестов первой линии (исследование уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00, или исследование уровня общего кортизола в крови, взятого

в 23:00, и/или исследование уровня общего кортизола в крови или исследование уровня свободного кортизола в слюне, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00 и/или исследование уровня свободного кортизола в суточной моче) [155,156,157,158,159,160].

Тесты можно подбирать в зависимости от доступности и образа жизни пациента. При исследовании кортизола в суточной моче важно предварительно оценить нарушение функции почек.

Если хотя бы два теста из вышеперечисленных тестов являются положительными в отношении ЭГ, следующим этапом необходимо уточнить АКТГ-зависимый или независимый характер гиперкортицизма. Для АКТГ-зависимого ЭГ характерен нормальный или повышенный уровень АКТГ в утренние часы, в то время как для АКТГ-независимого ЭГ, то есть первичной патологии надпочечников, характерен подавленный уровень АКТГ (менее 5–10 пг/мл) [158,159,160].

Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма – БИК или АКТГ-эктопический синдром – при невозможности провести селективный забор крови из нижних каменных синусов (см. Рекомендации по инструментальной диагностике АКТГ-зависимого ЭГ) проводят большой

Таблица 17. Распространенность жалоб и клинических проявлений ЭГ

Table 17. Prevalence of complaints and clinical manifestations of endogenous hypercortisolism

Клинические проявления	Частота встречаемости (%)
Избыточная масса тела или ожирение	71–96
Жалобы на общую слабость	70,6
Мышечная слабость	64
Матрионизм (яркий румянец на щеках)	55
Яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.)	48
Нарушения менструального цикла, снижение полового влечения	38–69
Головная боль	38
Гирсутизм	34
Алопеция	8–30
Сухость кожи	17
Избыточная потливость	17
Отеки	15
Психиатрические симптомы (депрессия, галлюцинации, бред)	13
Петехии (легкое образование синяков)	10
Выраженные гиперпигментации	4,5
Нарушения памяти	4,5

Таблица 18. Осложнения ЭГ

Table 18. Complications of endogenous hypercortisolism

Осложнение	Распространенность (%)
Ожирение	25–100
Нарушения толерантности к углеводам/ сахарный диабет	7–64 / 11–47
Дислипидемия	12–72
Артериальная гипертензия	25–93
Тромбозы и тромбоэмболии	6–20
Инфекционные осложнения	21–51
Патологические переломы и остеопороз	11–76
Миопатия	42–83
Психиатрические осложнения: депрессия/ тревожность/ биполярные расстройства	50–81/66/30
Гипогонадизм у мужчин и женщин	43–80
Нефролитиаз	10
Ишемическая болезнь сердца	7
Цереброваскулярная болезнь	7

ночной тест с дексаметазоном (8 мг дексаметазона в 22-23 часа, на следующее утро в 8 часов исследуют кровь на кортизол). Снижение уровня кортизола более, чем на 60% может свидетельствовать о центральном генезе гиперкортицизма (чувствительность теста 65-80%, специфичность 60-80%) [143,144,154].

Рекомендации по тестам первой линии при лабораторной диагностике ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Целесообразно определение свободного кортизола в слюне в 23 часа [143,144,155,156,157,158]	IIa	B
Целесообразно определение свободного кортизола в суточной моче [143,144]	IIa	B
Целесообразно определение кортизола крови в 23 часа [143,144]	IIa	B
Целесообразно определение кортизола крови в 8 часов после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23 часа [143,144]	IIa	B

9.2.5.3 Инструментальная диагностика

Целью инструментальной диагностики при гиперкортицизме является поиск источника повышенной продукции АКТГ или кортизола.

АКТГ-зависимый гиперкортицизм

При АКТГ-зависимом гиперкортицизме наиболее часто повышение АКТГ обусловлено опухолью или гиперплазией гипофиза, которому свойственна секреция АКТГ.

При АКТГ-эктопии источником высокой продукции АКТГ служит новообразование любого органа, который в норме не секретирует АКТГ.

Рекомендации по инструментальной диагностике АКТГ-зависимого ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано МРТ головного мозга с контрастным усилением: при выявлении аденомы гипофиза (не менее 6 мм) целесообразно установить БИК [143,144]	I	B
Рекомендована (по показаниям) флебография – двухсторонний селективный забор крови на АКТГ из нижних каменных синусов в базальных условиях при коэффициенте синус/периферия > 2,0 – устанавливается БИК, менее 2,0 – рекомендован поиск источника АКТГ-эктопического синдрома [143,159]	I	B
Целесообразно проведение МСКТ органов грудной клетки, средостения, МСКТ или МРТ брюшной полости, малого таза, УЗИ ЩЖ – поиск опухоли, продуцирующей АКТГ [143,144]	IIa	B
Целесообразно сканирование организма с помощью соматостатин-рецепторной сцинтиграфии в режиме «все тело» с ^{99m} Tc-тектротидом и/или совмещенная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и КТ с DOTA-конъюгированным радиофармпрепаратом (⁶⁸ Ga-DOTA-TATE) [159,160] – поиск источника АКТГ-эктопии [154,159]	IIa	B

АКТГ-независимый гиперкортицизм

При АКТГ-независимом гиперкортицизме источником повышенной секреции кортизола при подавленном (низком) уровне АКТГ является патологически измененный надпочечник.

Рекомендации по лабораторной и инструментальной диагностике АКТГ-зависимого ЭГ и АКТГ-независимого ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК при подозрении на рецидив БИК) с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата, а также необходима компенсация или нивелирование состояния функционального гиперкортицизма [143,144,153]	IIa	B
При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл (или не ниже референсного интервала) устанавливается АКТГ-зависимый ЭГ, и наоборот при АКТГ менее 10 пг/мл – целесообразно дальнейшее обследование в отношении АКТГ-независимого гиперкортицизма [143,144,146]	IIa	B
При уровне АКТГ менее 10 пг/мл со значительной долей вероятности диагностируется АКТГ-независимый гиперкортицизм, целесообразно проведение МСКТ надпочечников для выявления аденомы, макро- или крупноузловой гиперплазии, или аденокортикального рака [1,2,4]	IIa	B

9.2.5.4 Диагностика осложнений ЭГ

Ввиду множества системных проявлений ЭГ пациенты нуждаются в комплексном ведении командой специалистов, где наряду с диспансерным ведением врачом-эндокринологом, пациентам рекомендуется приём (осмотр, консультация) врачей разного профиля: кардиолога, гинеколога, уролога, психотерапевта, гастроэнтеролога, нейрохирурга [143,146,154].

Рекомендации по диагностике осложнений ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Для диагностики системных осложнений БИК можно применять комплексное обследование сердечно-сосудистой системы (измерение АД, регистрация ЭКГ, по показаниям – ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ), костно-мышечной системы (рентгенография грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции, рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) и состояния надпочечников и мочеполовой системы (КТ забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза), желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ брюшной полости) [143,144,145,146]	IIb	B

9.2.6 Лечение

9.2.6.1 Хирургическое лечение

Рекомендации по хирургическим методам лечения ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с впервые установленным диагнозом БИК прежде всего целесообразно проводить нейрохирургическое лечение – удаление новообразования гипофиза трансназальным доступом с использованием видеоэндоскопических технологий в высокоспециализированном центре [143,154]	Ila	A
При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства целесообразна повторная операция – удаление новообразования гипофиза трансназальным доступом с использованием видеоэндоскопических технологий в высокоспециализированном центре не ранее чем через 6 месяцев [143,144,145,146,154]	Ila	B
При неэффективности всех методов лечения, или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений и наличие жизнеугрожающих осложнений) можно применить двустороннюю эндоскопическую адреналэктомию [143,144,145,146]	Ilb	B
Пациентам с АКГГ-независимым гиперкортицизмом целесообразно проводить одностороннюю адреналэктомию, а при микро-макроузловой гиперплазии надпочечников – проведение двусторонней эндоскопической адреналэктомии [143,144,145,146]	Ila	A

9.2.6.2 Радиотерапевтическое или радиохирургическое лечение

Стереотаксические методы облучения являются методами выбора при лечении пациентов с инфильтративно-растущими аденомами, которые распространяются на структуры хиазмально-селлярной области и основания черепа: зрительные пути, кавернозные синусы, сосуды виллизиева круга [143,144,154]. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники – 12 месяцев.

9.2.6.3 Медикаментозное лечение ЭГ

Для медикаментозного контроля ЭГ используются препараты с различным механизмом действия. Однако все препараты за исключением пасиреотида не имеют зарегистрированных показаний для лечения БИК или других форм гиперкортицизма в РФ [154,161].

Действие других препаратов, которые могут применяться, направлено на снижение выработки кортизола в надпочечниках (кетоканазол, метирапон, митотан) или на блокаду рецепторов в надпочечниках (мифепристон), некоторые из них применяются «off label» (кетоканазол, мифепристон), так как первоначально разрабатывались для лечения других патологий [143,154].

Рекомендации по радиотерапевтическому или радиохирургическому и медикаментозному лечению ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Лучевая терапия (радиотерапия, радиохирurgia) целесообразна для пациентов, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно [143,144,145,146]	Ila	B
Применение пасиреотида целесообразно для лечения БИК у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения [161]	Ila	B
Терапию препаратами, действие которых направлено на снижение выработки кортизола в надпочечниках (кетоканазол, метирапон, митотан) или на блокаду рецепторов в надпочечниках (мифепристон), можно применять «off label» для лечения БИК [154,161]	Ilb	B

9.2.6.4 Лечение осложнений ЭГ

Рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни, терапия для коррекции ФР и сопутствующих заболеваний.

Для коррекции дислипидемии – назначение статинов, достижение целевых уровней ХС ЛПНП. Лечение нарушений углеводного обмена – сахароснижающие препараты, в том числе инсулинотерапия, согласно рекомендациям по лечению сахарного диабета.

Лечение АГ – рациональная комбинированная АГТ. Важно оценивать как возможные лекарственные взаимодействия, так и противопоказания, связанные с гиперкортизолемией. Эффективна комбинация ИАПФ или БРА с БКК. При резистентной АГ возможно применение α -АБ [162,163,164].

Гипокалиемия: поскольку внутривенное введение калия увеличивает риск гиперкалиемии и может вызвать боль и флебит, внутривенное введение калия должно быть зарезервировано для пациентов с тяжелой гипокалиемией, гипокалиемическими изменениями на ЭКГ или симптомами гипокалиемии, или для тех, кто не переносит пероральную форму, обычно достаточно 20 ммоль в день. Оправданно начинать внутривенную терапию препаратами калия при снижении уровня калия в сыворотке крови до 2,5 ммоль/л.

Рекомендации по антигипертензивной терапии ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
В качестве средств симптоматической АГТ можно применять препараты всех основных классов, как правило, в виде комбинированной терапии. С учетом патогенеза АГ в качестве препаратов первого выбора для коррекции АД применяют препараты из группы ИАПФ или БРА в комбинации с БКК, к которым при отсутствии достижения целевых значений АД присоединяют антагонисты минералокортикоидных рецепторов (верошпирон, эплеренон), α -АБ, с осторожностью применяют БАБ (предпочтение высокоселективным БАБ – небиволол, бисопролол), тиазидные и петлевые диуретики (опасность усиления гиперкальциемии и гипокалиемии) [162,163,164]	Ilb	B

9.2.7 Дальнейшее наблюдение и прогноз

После достижения ремиссии ЭГ потребность в медикаментозном лечении АГ и/или сахарного диабета, может быть изменена вплоть до полной отмены гипотензивных и сахароснижающих препаратов. В ряде случаев, особенно у пациентов после 50 лет, можно продолжить лечение остеопороза, хотя после достижения ремиссии гиперкортицизма нарушения костного метаболизма подвергаются обратному развитию.

Рекомендации по дальнейшему наблюдению пациентов с ЭГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Наблюдение за пациентами с ЭГ может быть длительное, в ряде случаев пожизненное, так как возможны рецидивы заболевания [143,146,154]	IIb	B

Прогноз благоприятный при достижении ремиссии гиперкортицизма, что, как правило, удается достичь в 80% случаях при БИК в руках опытного нейрохирурга, до 100% – при доброкачественной кортизол-секретирующей аденоме надпочечника. В остальных случаях эндогенного гиперкортицизма процент ремиссии и вероятность рецидива, как правило, выше. При эффективной нейрохирургической операции АД нормализуется у 60% пациентов, у 40% гипертония становится более легко контролируемой [163,164]. После двусторонней адреналэктомии регресс АГ наблюдался у 64% больных [165]. У некоторых пациентов сохраняется повышенный ССР после 30 лет наблюдения. Данный риск, возможно, является следствием длительного влияния избытка кортизола: смертность была повышена у пациентов, у которых заболевание длилось более 3 лет до достижения ремиссии [165]. При персистенции заболевания вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий возрастает, что требует жесткого контроля АГ.

9.3 ФЕОХРОМОЦИТОМА/ПАРААНГЛИОМА

9.3.1 Определения

Феохромоцитома (ФХЦ) – редкая нейроэндокринная опухоль мозгового слоя надпочечников, состоящая из хромоафинных клеток, секретирующая катехоламины (КА): адреналин, норадреналин, дофамин.

Параганглиома (ПГ) – опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоафинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и малого таза. ПГ также могут развиваться в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа, в большинстве случаев они не продуцируют КА.

Рубрика МКБ-10:

E27.5 Гиперфункция мозгового слоя надпочечников.

9.3.2 Эпидемиология и классификация

Опухоли хромоафинной ткани в 80-85% случаев представляют собой ФХЦ надпочечниковой локализации, в 15-25% – вненадпочечниковые ПГ. Распространенность феохромоцитомы и параганглиомы (ФХЦ/ПГ) составляет 0,2-0,6% среди всех форм АГ и менее 0,05% в общей популяции. Ежегодная заболеваемость ФХЦ/ПГ составляет около 2-8 случаев на миллион жителей в год [166,167,168,169]. Эти опухоли наблюдаются в любом возрасте, наиболее часто – в возрасте от 40 до 60 лет. У детей с АГ распространенность ФХЦ/ПГ достигает 25%. Диагноз ФХЦ/ПГ может быть пропущен в течение жизни; аутопсийные исследования показывают невыявленные опухоли у 0,05–0,1% пациентов. Диаметр опухолей варьирует от 1 до 15 см и более, медиана – 4,5 см. У большинства пациентов

диагностируют одностороннюю ФХЦ (81-89%) или единичную ПГ (7–18%) [168]. ФХЦ/ПГ могут быть спорадическими или обнаруживаться в контексте наследственных синдромов. Доля пациентов с ФХЦ/ПГ, диагностированными на основании генетического скрининга, составляет 5-12%. Семейные (наследственные) ФХЦ/ПГ часто мультифокальные и двусторонние. Среди пациентов с инциденталомой надпочечника около 7% представляют собой ФХЦ [167]. За последние десятилетия отмечено возрастание уровня заболеваемости ФХЦ/ПГ, что связывают с увеличением доли диагностированных инциденталом [169,170]. Согласно современной концепции, ФХЦ/ПГ не классифицируются как доброкачественные и злокачественные, поскольку все они могут иметь злокачественный потенциал [171,172]. Выделяют метастатические и неметастатические ФХЦ/ПГ. Метастатические опухоли определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромоафинной ткани, их выявляют в 15-25% случаев у пациентов с первичными ФХЦ/ПГ [173].

Важность своевременной диагностики ФХЦ/ПГ определяется рядом факторов: при отсутствии своевременного адекватного лечения гиперсекреция КА опухолью приводит к ССО и летальным исходам; ФХЦ/ПГ обладают злокачественным потенциалом и могут метастазировать; при наследственных формах заболевания обнаружение ФХЦ/ПГ у пробанда способствует более ранней диагностике и лечению у других членов семьи [166].

9.3.3 Клиническая картина

Клинические симптомы заболевания определяются эффективностью секретируемых гормонов и активных веществ и отличаются большим разнообразием проявлений [167,168,172,174]. Для ФХЦ/ПГ в большинстве случаев характерны пароксизмальные симптомы различной степени тяжести и частоты, обусловленные эпизодической секреторной активностью. Такие симптомы могут возникать спонтанно или могут быть спровоцированы различными триггерами. Описаны такие симптомы, как сердцебиение (53%), беспокойство (46%), потливость (41%), головные боли (37%), усталость (28%), ортостатические симптомы (27%), ощущение жара/приливов крови (24%), тошнота (22%), потеря веса (16%), бледность (12%). Полное отсутствие симптомов регистрируют в 9% случаев [169]. Наиболее характерна триада симптомов: выраженные сердцебиения, потливость, головная боль [166,167,174,175,176]. Эти симптомы выявляются у большинства больных с ФХЦ/ПГ, однако наличие всех трёх признаков у одного больного встречается реже – только у пятой части пациентов [168,169,170]. В 40% случаев пароксизмальные проявления отсутствуют, течение заболевания может быть малосимптомным [170,175].

Артериальная гипертония выявляется в 90–95% случаев и в значительной мере определяет особенности течения заболевания. Выделяют следующие варианты клинического течения ФХЦ/ПГ [9,169,174,175,177]: кризовое (пароксизмальное) течение – гипертонические кризы наблюдаются у 40-50% больных, у части из них они могут возникать на фоне повышенного или нормального АД; постоянная (стабильная) персистирующая АГ без гипертонических кризов имеет место у 30-60% больных. АГ может приобретать неконтролируемое, резистентное к АГТ течение [178]; в некоторых случаях наблюдается ортостатическая гипотония. Нормальный уровень АД выявляется у 13-27% больных [169,170].

При кризовом повышении АД отмечается очень быстрое, в течение нескольких минут, нарастание его уровня, который может достигать 250-300/130-150 мм рт. ст. Гипертонический криз обычно сопровождается разнообразными симптомами:

приступами головной боли (в 80%), часто пульсирующего характера, которая локализуется в лобной или затылочной областях и нередко сопровождается тошнотой и рвотой; чрезмерной потливостью (в 57%), бледностью кожных покровов, реже – их гиперемией; чувством безотчетного страха; ощущением выраженных сердцебиений (в 64%), при этом тахикардия может отсутствовать [175]. У части больных регистрируются нарушения ритма сердца. Часто наблюдаются расстройства зрения, слуха, повышение температуры тела, боли в груди или животе, парестезии, судороги, учащенное мочеиспускание. Все эти проявления могут сочетаться в различных комбинациях. У большинства больных при гипертоническом кризе возникают изменения в клинической картине крови: обнаруживается гипергликемия, лейкоцитоз, эозинофилия. Характерная особенность гипертонического криза – кратковременность (продолжительность гипертонического криза чаще не более 30–60 мин.) и самокупируемость (гипертонический криз обычно заканчивается внезапно, АД быстро нормализуется).

Кризовое повышение АД может быть спровоцировано некоторыми факторами (табл. 19) [166,167,174,175,179]: пальпацией области локализации опухоли, физической нагрузкой, психическим перенапряжением, гипервентиляцией, натуживанием. Возможна также провоцирующая роль некоторых лекарственных препаратов, алкоголя и пищевых продуктов (тирамин в некоторых сырах, кофе, копчености и др.), а также диагностических методов и процедур: ангиографии, интубации трахеи, оперативных вмешательств, экстракции зуба, травмы.

Учащение эпизодов гиперсекреции КА может привести к развитию состояния «неуправляемой гемодинамики», при котором чередуются эпизоды резко повышенного и пониженного АД, трудно поддающиеся медикаментозной коррекции, развивается тенденция к прогрессирующей гипотонии, возникает угроза развития катехоламинового шока [177,180].

Характерные для ФХЦ/ПГ особенности АД, по данным СМАД: выраженная вариабельность и нарушение циркадного ритма АД, в ряде случаев отсутствует адекватное снижение АД в ночные часы [181].

Более чем в одной трети случаев регистрируют различные ССО [169,179,181]: возникают нарушения ритма сердца, коронарогенные некрозы миокарда, диагностируют различные кардиомиопатии (дилатационную, гипертрофическую, кардиомиопатию Такацубо), острую сердечную недостаточность, нарушения мозгового кровообращения. Другие возможные органические поражения: висцеральная ишемия, нейроретинопатия, почечная недостаточность, мультисистемный криз [176].

Характер течения АД и клинические проявления различаются в зависимости от выраженности избыточной продукции КА и от преобладания секреции норадреналина или адреналина [169]. Наряду с КА, ФХЦ/ПГ могут секретировать многочисленные пептиды, что приводит к разнообразным клиническим проявлениям: гиперкортицизму, полицитемии, гиперкальцеми. В 15–30% диагностируют нарушения углеводного обмена. В 20–40% случаев выявляют СД 2 типа и снижение ИМТ менее 25 кг/м² с симптомами избытка КА или без них [167,182].

ФХЦ/ПГ может быть составной частью наследственных синдромов, которые имеют ряд клинических особенностей и полиорганных проявлений [167,183,184,185]. Минимум шесть различных синдромов, наследуемых по аутосомно-доминантному типу, имеют четкие клинические признаки. Наиболее распространенные проявления синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ, представлены в Приложении 7.

Таблица 19. Показания к диагностике ФХЦ/ПГ
Table 19. Indications for the diagnosis of pheochromocytoma/ paraganglioma (P/PGL)

Кризовое течение АД, особенно с характерными для ФХЦ/ПГ пароксизмальными клиническими проявлениями.

Эпизодические головные боли, пароксизмальная тахикардия, избыточное потоотделение – на фоне АД или без повышения АД.

Больные с тяжелой стойкой АД, рефрактерной к проводимой медикаментозной терапии.

Наличие любых компонентов некоторых семейных наследственных заболеваний, с которыми может сочетаться ФХЦ/ПГ, а также ближайшее родство с такими больными, даже если симптомы ФХЦ и АД отсутствуют.

Наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента.

Анамнестические сведения о сердечно-сосудистых пароксизмах во время физических и эмоциональных нагрузок, общей анестезии, экстракции зуба и применения других инструментальных исследований или при ситуациях, приводящих к повышению давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация).

Возможная причинно-следственная связь манифестации заболевания с конкретной медикаментозной терапией: повышение АД после назначения БАБ, блокаторов дофаминовых D2-рецепторов, ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина, опиоидных анальгетиков, симпатомиметиков, глюкокортикоидов и некоторых других препаратов.

Объемное образование в области надпочечников, выявляемое при проведении КТ или МРТ – инцидентом, если ее плотность ≥ 10 HU (независимо от наличия АД).

Наличие у пациентов с характерными для ФХЦ/ПГ проявлениями сердечно-сосудистой патологии, включая кардиомиопатию Такацубо.

Сниженный ИМТ < 25 кг/м² у пациентов с СД 2 типа и симптомами избытка КА или без них.

9.3.4 Скрининг и диагностика

Ранняя диагностика ФХЦ/ПГ имеет решающее значение для предотвращения жизнеугрожающих ССО при отсутствии адекватного хирургического лечения. Основные задачи диагностики ФХЦ/ПГ на начальном этапе – определение вероятности наличия данного заболевания. Разработаны показания для скрининга больных с целью возможного выявления ФХЦ/ПГ среди категорий пациентов с клиническими симптомами и проявлениями заболевания, которые могут указывать на необходимость дальнейшего лабораторного обследования (табл. 19) [166,167,172,175].

Диагноз ФХЦ основывается на анализе анамнеза заболевания, отягощенного семейного анамнеза (вероятность наследственного заболевания), клинических проявлений (особенно симптомов пароксизмального типа), данных физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов, позволяющих визуализировать опухоль, уточнить её локализацию. При наличии соответствующих показаний проводится генетическое тестирование для выявления генов, ассоциированных с ФХЦ.

Клинические симптомы могут возникать изолированно, а учитывая их неспецифический характер, диагностика иногда представляет собой очень трудную задачу.

При физикальном обследовании обращает на себя внимание бледность кожных покровов лица и груди, холодные и влажные конечности. Больные обычно худые, возбужденные. При осмотре могут быть обнаружены некоторые внешние проявления, наблюдаемые при семейных формах ФХЦ/ПГ. Пальпация

объемного образования, обнаруженного в области живота, может вызвать гипертонический криз. Ортостатическая гипотония и тахикардия также позволяют заподозрить ФХЦ/ПГ.

9.3.4.1 Методы лабораторной диагностики

Наиболее высокая чувствительность (97-98%) достигается при определении в плазме крови свободных метанефринов и/или фракционированных метанефринов в суточной моче. В настоящее время это основной тест, рекомендованный экспертами для скрининга в алгоритме диагностики ФХЦ/ПГ [166,167,172,183]. Исследование метанефринов плазмы требует соблюдения определенных условий: следует учитывать особенности взятия крови, положения больного [166,167,183]. Важное диагностическое значение имеют уровень повышения и характер секреции метанефринов. Повышение уровня любого метаболита в плазме более чем в два раза выше верхнего порогового значения или увеличение содержания двух или более метаболитов встречается более чем у 80% пациентов с ФХЦ/ПГ [167]. Следует учитывать, что некоторые лекарственные препараты могут вызывать ложно завышенные результаты тестов [166,167].

Измерение КА в моче и ванилилминдальной кислоты – методы, применяемые ранее, они недостаточно надежны, могут давать ложноположительные результаты и в настоящее время не используются [166,175,183]. Диагностическая значимость применяемых ранее в клинической практике фармакологических проб (адренолитические средства) также в настоящее время не считается достаточно убедительной. При проблемах интерпретации результатов исследования показателей метанефринов, ложноположительных результатах проводят дополнительное исследование – подавляющий тест с клонидином с измерением норметанефрина плазмы [166,167,172,177,183]. В некоторых случаях при получении сомнительных результатов – “серой зоны” уровня метанефринов – приемлема выжидательная тактика [172].

Всем пациентам с положительным результатом тестирования и установления факта гиперпродукции метанефринов опухолью на следующем этапе диагностики уточняют её локализацию, используя методы топической диагностики.

Рекомендации по лабораторной диагностике ФХЦ/ПГ

Рекомендации	Класс	Уровень
В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи [166,167,168,172,183]	I	A
Для определения метилированных производных КА (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях целесообразно использовать метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ [166,167,168,172,183]	Ila	B
Забор крови для определения уровня метанефринов целесообразно проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих данному положению референсных интервалов [166,167,168,183]	Ila	B
Всем пациентам с положительным результатом тестирования рекомендуется углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ [167,183]	I	B

9.3.4.2 Методы топической диагностики

Проведение методов топической диагностики ФХЦ/ПГ (КТ или МРТ) рекомендовано только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов [166,183,184]. Методом выбора в топической диагностике ФХЦ/ПГ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза является КТ [166,183]. Чувствительность КТ с контрастированием для уточнения локализации ФХЦ/ПГ достигает 88-100%. Так как большинство ФХЦ/ПГ локализуется в брюшной полости, в первую очередь рекомендовано проведение КТ данной области. При внепочечниковой, рецидивирующей, метастатической опухоли чувствительность КТ ниже, чем МРТ. Для параганглиом головы и шеи чувствительность МРТ достигает 90-95%. В редких случаях ФХЦ/ПГ могут не выявляться методом анатомической визуализации (особенность локализации, небольшой размер опухоли). Такие опухоли могут быть обнаружены только функциональными методами исследования при применении сцинтиграфии с мета-¹²³I-бензилгуанидином (¹²³I-МИБГ) или мета-¹³¹I-бензилгуанидином (¹³¹I-МИБГ) – аналогом гуанидина, сходным по структуре с норадреналином [166,167]. Определены также показания к применению ПЭТ для выявления ФХЦ/ПГ [166,167,186].

9.3.4.3 Генетическое тестирование

Наследственная предрасположенность к генетически детерминированным ФХЦ может достигать 20%. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования [166,167,183,186]. Учитывая высокую стоимость, тотальный скрининг всех точек возможных мутаций нецелесообразен. Генетический скрининг, выбор метода функциональной визуализации должны проводиться персонализировано, с учетом мутации и связанной с ней характеристики ФХЦ/ПГ [166,167,183].

Важный этап установления диагноза ФХЦ/ПГ – дифференциальная диагностика с широким спектром клинических состояний различной этиологии, что может представлять значительные трудности при всех вариантах её клинического течения, и требует тщательного анализа клинических проявлений заболевания и результатов проведенного обследования [12].

Рекомендации по топической диагностике и генетическому тестированию ФХЦ/ПГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Топическая диагностика ФХЦ/ПГ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов [166,183,184]	I	B
В качестве метода выбора в топической диагностике ФХЦ/ПГ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза целесообразно применять метод КТ, обладающий лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ [166,183]	Ila	B
Проведение МРТ рекомендовано пациентам при параганглиомах головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки [166,183]	I	B

Рекомендации по топической диагностике и генетическому тестированию ФХЦ/ПГ (продолжение)

Сцинтиграфию с ^{123}I или ^{131}I –МЙБГ целесообразно применять при подозрении на метастатическое поражение, внеадпочечниковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ, при перспективе терапевтического использования ^{131}I –МЙБГ [183,184]	Ila	A
При метастатической ФХЦ/ПГ целесообразно применение ПЭТ с ^{18}F –фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ с ^{18}F –ФДГ), которая обладает большей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I –МЙБГ [167,183,184,186]	Ila	B
Для всех пациентов с ФХЦ/ПГ рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования, которое должно основываться на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза [167,183,185,186]	I	B

9.3.5 Лечение

Тактика лечения должна быть индивидуальной, учитывать клинический статус пациента, особенности опухоли.

Показания к лечению должны быть индивидуальными и обсуждаться в многопрофильной команде на основе характеристик пациента (возраста, сопутствующих заболеваний), локализации первичной опухоли, локального и отдаленного распространения, профиля секреции гормонов, скорости роста опухоли, визуализации и генетического профиля. Мультидисциплинарный подход, включающий специалистов в области эндокринологии, онкологии, кардиологии, лучевой терапии, хирургии имеет первостепенное значение [172].

Хирургическое лечение – единственный радикальный метод лечения ФХЦ/ПГ. Предоперационная подготовка, а также периоперационное ведение пациентов с ФХЦ/ПГ, включает проведение медикаментозной терапии для обеспечения адекватного контроля АД и снижения риска периоперационных осложнений [166,167,168,172,174,179,182].

Консервативное лечение в предоперационном периоде основано на медикаментозной терапии, включающей применение α -АБ (доксазозин, празозин, теразозин), которые должны быть назначены минимум за 7–14 дней до операции [166,167,168,183]. По показаниям, в дальнейшем на фоне последних возможно присоединение БАБ. Применение монотерапии БАБ без достаточной блокады α -АБ может привести к резкому повышению АД и состоянию неуправляемой гемодинамики [168,174]. Применяются также α - β -АБ (карведилол), БКК [175]. Для купирования гипертонического криза применяют внутривенно натрия нитропруссид, фентоламин [174,179]. Критерии эффективности АГТ в предоперационном периоде включают: нормализацию уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.), достижение целевой ЧСС (60–70 ударов в мин), ликвидацию индуцированного избытком КА гиповолемического синдрома [166,167,168]. Определение целевых гемодинамических значений проводят в соответствии с возрастом пациента и наличием сердечно-сосудистой патологии.

Для выбора наиболее подходящей **хирургической тактики** требуется тщательное предоперационное планирование. При локализации опухоли в области надпочечников рекомендовано проведение лапароскопической адреналэктомии. При пара-

ганглиоме эндоскопическая операция требует большого опыта хирурга, в большинстве случаев предпочтителен открытый доступ [166,168,172]. После операции необходим мониторинг АД и ЧСС для выявления послеоперационной гипотонии, требующей вазопрессорной поддержки.

Более подробно особенности хирургического лечения ФХЦ/ПГ, злокачественных и наследственных ФХЦ/ПГ, показания к другим методам лечения (дистанционная лучевая терапия, химиотерапия, абляционная терапия) представлены в соответствующих рекомендациях [168,172,173].

Рекомендации по лечению ФХЦ/ПГ

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с подозрением на ФХЦ/ПГ целесообразно проведение предоперационной подготовки α -АБ. Исключением являются пациенты с гормонально-неактивными опухолями головы и шеи [166,167,168]	Ila	B
Рекомендуется предоперационная подготовка α -АБ и, по показаниям, БАБ до достижения критериев её эффективности, которые включают: нормализацию уровня АД, достижение целевой ЧСС, ликвидацию гиповолемического синдрома, индуцированного избытком КА [166,167,168]	I	B
Пациентам с надпочечниковой ФХЦ целесообразно проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и её диссеминирования. Эндоскопическое удаление внеадпочечниковых ФХЦ/ПГ целесообразно только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных параганглиом малого размера [166,168,172]	Ila	B
Пациентам с ФХЦ/ПГ целесообразно обследование и лечение в специализированных центрах экспертного уровня [166,183]	Ila	B

9.3.6 Дальнейшее наблюдение

Своевременно проведенное радикальное хирургическое лечение по поводу доброкачественной ФХЦ/ПГ благоприятно сказывается на течении заболевания. Улучшение течения АГ наблюдается в 38–94% случаев [182,187]. В 51–79% случаев выявляют персистирующую АГ. Отмечена значительная положительная динамика в гликемических нарушениях, выявленных до операции, обратимость кардиомиопатий.

Цель послеоперационного наблюдения – установление полной ремиссии ФХЦ/ПГ. Выявление повышенных послеоперационных уровней метанефринов указывает на наличие персистирующего заболевания.

В послеоперационном периоде проводят лабораторное обследование для исключения рецидива и метастазирования ФХЦ/ПГ, курацию сопутствующих заболеваний в рамках выявленных наследственных синдромов. При резидуальной АГ – медикаментозный контроль АД и сопутствующих ССО [172]. В настоящее время не разработаны конкретные протоколы последующего послеоперационного наблюдения. Для констатации успешного

удаления ФХЦ/ПГ после восстановительного периода (через 2-4 недели после операции) показано определение метанефринов в плазме или в моче, в дальнейшем их определение целесообразно проводить ежегодно для исключения рецидива ФХЦ/ПГ. Определение метанефринов во время наблюдения только у пациентов с АГ и адренергическими симптомами нецелесообразно, поскольку эти проявления имеют низкую чувствительность и специфичность для прогнозирования рецидива ФХЦ/ПГ [186].

Дальнейшее длительное послеоперационное наблюдение является обязательным для всех пациентов, так как все они считаются подверженными риску рецидива опухоли, а клиническое течение заболевания заметно варьирует, особенно при ФХЦ/ПГ, связанных с наследственными синдромами [167,168]. Целесообразна персонализированная оценка риска рецидива заболевания, основанная на возрасте, результатах генетических тестов, локализации и размере опухоли [186]. Методы мониторинга для скрининга метастатических рецидивов или новых поражений: ежегодное физикальное и лабораторное обследование (метанефрины плазмы или мочи), по показаниям – визуализирующие тесты [172,186]. Десятилетнее послеоперационное наблюдение показано для всех пациентов с резецированными ФХЦ/ПГ и пожизненное персонализированное наблюдение для пациентов с наследственными формами заболевания; такое последующее наблюдение должно проводиться мультидисциплинарной группой специалистов разного профиля в специализированном центре [167,168,186].

Рекомендации по дальнейшему послеоперационному наблюдению

Рекомендации	Класс	Уровень
Целесообразно ежегодное лабораторное обследование для исключения рецидива и метастазирования ФХЦ/ПГ, курация сопутствующих заболеваний в рамках выявленных наследственных синдромов [168,186]	Ila	B
Целесообразно наблюдение в течение не менее 10 лет для скрининга рецидива заболевания у всех пациентов, оперированных по поводу ФХЦ/ПГ. Пациентам с высоким риском (молодые, с наследственными синдромами, большими ФХЦ/ПГ) целесообразно пожизненное ежегодное наблюдение [167,168,172,186]	Ila	C

9.3.7 Прогноз

Прогноз при ФХЦ/ПГ неоднороден. После проведения радикального хирургического лечения главным прогностическим фактором является факт рецидива и метастазирования опухоли. Частота метастатического поражения колеблется в пределах от 1% до 79%, в зависимости от локализации и размера опухоли, возраста при постановке диагноза и генотипа [172,182].

При наследственных формах ФХЦ/ПГ, имеющих наибольший потенциал злокачественности и склонность к рецидивированию, общее состояние пациентов и прогноз заболевания отягощаются наличием сопутствующей опухолевой патологии. Своевременная диагностика ФХЦ и сопутствующих синдромальных проявлений определяет прогноз заболевания, дальнейшую тактику лечения и наблюдения.

9.4 ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

9.4.1. ТИРЕОТОКСИКОЗ

9.4.1.1 Определения

Тиреотоксикоз — синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим

действием на различные органы и ткани.

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), клинически проявляющееся диффузным поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия).

Узловой/многоузловой токсический зоб (МТЗ) — заболевание, клинически проявляющееся узловым поражением ЩЖ с развитием тиреотоксикоза вследствие автономного, независимого от тиреотропного гормона (ТТГ) функционирования узловых образований ЩЖ.

Рубрики МКБ-10:

E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом.

E05.1 Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом.

E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.

E05.5 Тиреотоксический криз или кома.

Причинами развития тиреотоксикоза могут быть экстратиреоидные заболевания: эктопия тиреоидной ткани (струма овари, метастатический вариант дифференцированного рака ЩЖ, эктопия тиреоидной ткани в корень языка) – E05.3, передозировка тиреоидных гормонов – E05.4. К редким причинам тиреотоксикоза относят гиперсекрецию ТТГ – E05.8.

9.4.1.2 Эпидемиология и классификация

Наиболее частыми причинами тиреотоксикоза являются болезнь Грейвса (БГ) и МТЗ. В 2001 г. распространенность тиреотоксикоза в России составила 18,4 случая на 100 000 населения [188]. По данным Американской тиреоидной ассоциации, в 2011 г. распространенность тиреотоксикоза составила 1,2-1,6%, явного тиреотоксикоза — 0,5-0,6% и субклинического — 0,7-1,0% [189]. БГ является наиболее распространенной причиной тиреотоксикоза в богатых йодом географических районах, где ежегодно регистрируется 20-30 случаев на 100 000 человек. МТЗ развивается, преимущественно, у лиц, проживающих в йододефицитных районах.

Таблица 20. Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений [190]

Table 20. Classification of thyrotoxicosis by severity of clinical manifestations [190]

Степень тяжести	Критерии
Субклинический тиреотоксикоз	Устанавливается преимущественно на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных показателях свободного тироксина (СТ4) и свободного трийодтиронина (СТ3)
Манифестный тиреотоксикоз	Имеются развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги — сниженный уровень ТТГ при высоком уровне СТ4 и/или СТ3
Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: ФП, АГ, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

9.4.1.3 Скрининг и диагностика

Целесообразно проводить *скрининг* у пациентов с АГ, у которых на основании клинической картины можно заподозрить тиреотоксикоз [191].

Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях и инструментальных исследованиях. Клиническая диагностика тиреотоксикоза подразумевает выявление симптомов нарушения функции ЩЖ, пальпаторную оценку размеров и структуры ЩЖ, выявление сопутствующих заболеваний и осложнений тиреотоксикоза (табл. 20) [190].

Жалобы и анамнез

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиения, дрожь в теле, потерю веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. При анализе жалоб и анамнеза обращают внимание на симптомы, связанные с поражением сердечно-сосудистой системы: тахикардию, НРС, признаки СН, оценивают наличие и длительность течения АГ.

Физикальное обследование

Внешние проявления: пациенты выглядят встревоженными, беспокойными, суетливыми. Кожные покровы горячие и влажные. На отдельных участках кожи иногда определяют депигментированные очаги (витилиго). Волосы тонкие и ломкие, ногти мягкие, исчерченные и ломкие. ЩЖ в 80% случаев при БГ диффузно увеличена. При наложении на нее фонендоскопа можно выслушать систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа. При МТЗ в ЩЖ пальпируются узловые образования.

При тиреотоксикозе развиваются многочисленные поражения органов и систем. Диагностируют ряд гемодинамических изменений, приводящих к повышенному риску ССО [191,192,193]. *Сердечно-сосудистая система:* развивается тахикардия, снижение системного сосудистого сопротивления, увеличение сердечного выброса, почечного перфузионного давления, активация РААС. При осмотре выявляются синусовая тахикардия, систолический шум на верхушке сердца, повышение АД. АГ выявляют в 20–30% случаев, диагностируют изолированную систолическую АГ, увеличение пульсового АД. Нарушения ритма сердца включают ФП – у 5–15% пациентов, реже выявляют трепетание предсердий (1,2–2,3%), суправентрикулярную экстрасистолию (5–7%), пароксизмальную тахикардию (0,2–3,3% случаев). ФП развивается не только у лиц с манифестным, но и субклиническим тиреотоксикозом, особенно имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. У больных с тиреотоксикозом и ФП повышен риск тромбоэмболических осложнений. В редких случаях встречается синусовая брадикардия. Это может быть связано с врожденными изменениями, либо с истощением функции синусового узла и развитием синдрома его слабости. У пациентов с тиреотоксикозом функциональный резерв сердца значительно снижен, что определяет развитие СН, которая является ведущей причиной повышенной смертности от ССЗ как при манифестном, так и при субклиническом гипертиреозе [192]. Явный гипертиреоз ассоциирован с повышенным риском ИБС, инсульта и смертности от ССЗ, а субклинический гипертиреоз – с повышенным риском ИБС [193]. В большинстве случаев пациенты с тиреотоксикозом составляют категорию лиц высокого ССР [194].

Желудочно-кишечный тракт: несмотря на повышенный аппетит, для тиреотоксикоза характерно прогрессирующее снижение массы тела. *Опорно-двигательный аппарат:* нарушения проявляются нарастающей слабостью, проксимальной мышечной атрофией, тремором мелких мышечных групп всего тела, развитием периодических транзиторных параличей и парезов, повышением риска переломов. ЦНС: отмечаются увеличение скорости прохождения рефлексов, тремор пальцев вытянутых рук.

9.4.1.3.1 Лабораторные диагностические исследования при тиреотоксикозе

Рекомендации по дальнейшему послеоперационному наблюдению

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется определение базального уровня ТТГ как первоначального скринингового теста у пациентов с клиникой тиреотоксикоза [195,196,197,198]	IIa	B
Рекомендуется определение уровня тиреоидных гормонов: СТ4 и СТ3 в сыворотке крови при низком уровне ТТГ [195,196,197,198]	IIa	C
Рекомендуется определение антител к рТТГ у пациентов с наличием тиреотоксикоза для диагностики и дифференциальной диагностики БГ и МТЗ [197]	I	A

При манифестном тиреотоксикозе концентрация ТТГ должна быть низкой ($< 0,1$ мЕ/л), содержание в сыворотке СТ4 и СТ3 — повышенным. При субклиническом тиреотоксикозе при низком уровне ТТГ уровни СТ4 и СТ3 в сыворотке крови в пределах нормы. Антитела к рТТГ являются специфическими биомаркерами БГ.

9.4.1.3.2 Инструментальные диагностические исследования при тиреотоксикозе

Рекомендации по инструментальным диагностическим исследованиям

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется проведение УЗИ ЩЖ всем пациентам с БГ и МТЗ [195,196,197,199]	I	C
Рекомендуется проведение КТ шеи, МРТ шеи при больших размерах зоба и/или загрудинном расположении зоба для исключения компрессии трахеи и пищевода [195,196,197,199]	I	C
Рекомендуется проведение сцинтиграфии ЩЖ всем пациентам с МТЗ для дифференциальной диагностики с БГ [190]	I	C

9.4.1.3.3 Дополнительные диагностические исследования

В связи с возможностью сопутствующих заболеваний, высокой вероятностью осложнений тиреотоксикоза, необходимостью оценки и коррекции сердечно-сосудистых ФР, влияющей на выбор тактики лечения, необходимо проведение дополнительного обследования при планировании лечения [192,193,198]. Рекомендовано проведение 12 канальной ЭКГ с оценкой сердечного ритма, частоты сердечных сокращений. По показаниям, особенно при обследовании больных с ФП и АГ, проводят суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, СМАД [200].

Рекомендации по дополнительным диагностическим исследованиям

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется проведение ЭКГ в покое лицам с диагностированным тиреотоксикозом для скрининга сердечно-сосудистой патологии [192,193,198,199]	I	C
Целесообразно проведение осмотра врачом-кардиологом пациентов с АГ, нарушениями ритма сердца (ФП, экстрасистолией), сердечной недостаточностью [192,193,199,200]	IIa	B

9.4.1.4 Лечение

В настоящее время существует три метода лечения тиреотоксикоза с диффузным/узловым токсическим зобом: консервативное лечение; хирургическое лечение; терапия радиоактивным йодом ¹³¹I [201,202].

Тиамазол является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения. БАБ показаны всем пациентам с тиреотоксикозом с ЧСС в покое более 90 уд/мин или при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [205]. БАБ: пропранолол (20–40 мг каждые 6 ч) или селективные БАБ более длительного действия (атенолол, бисопролол) назначаются для контроля адренергических симптомов, таких как учащенное сердцебиение и тремор, АГ, особенно на ранних стадиях до начала действия анти tireoidных препаратов. При эффективном лечении тиреотоксикоза АД часто нормализуется, после достижения эутиреоза синусовый ритм чаще всего восстанавливается. У больных с предшествующим заболеванием сердца или более длительным течением ФП синусовый ритм восстанавливается гораздо реже.

Рекомендации по лечению тиреотоксикоза

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется независимо от выбора метода лечения всегда начинать терапию тиреотоксикоза с назначения анти tireoidных препаратов [203,204]	I	B
Целесообразно назначение БАБ пациентам с тиреотоксикозом на период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок [205]	IIa	B

Лечение тиреотоксического криза

Тиреотоксический криз (ТК) — опасное состояние, угрожающее жизни больного. Это состояние проявляется резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза. Диагностические критерии ТК включают лихорадку, выраженную синусовую тахикардию (более 130 уд/мин), аритмию, АГ, острую сердечную недостаточность, возбуждение, бред, психоз, ступор, кому, тошноту, рвоту, диарею, печеночную недостаточность [206,207]. Тахикардия при ТК (ЧСС более или равная 150 уд/мин) ассоциирована с повышенной смертностью. Для контроля сердечного ритма рекомендовано применение БАБ: эсмолола (внутривенно), бисопролола. При ФП по показаниям применяют антикоагулянты. Более подробно лечение ССО при ТК изложено в соответствующих рекомендациях [206].

Рекомендации по лечению тиреотоксического криза

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется использовать мультимодальный подход к лечению пациентов с БГ и ТК, включающий терапию анти tireoidными препаратами, введение системных глюкокортикоидов, БАБ, АГП, ликвидацию гипоксии, гипертермии, дегидратации, реанимационные мероприятия, симптоматическую терапию, пищевую поддержку, респираторную помощь и мониторинг в отделении интенсивной терапии [206,207]	I	A

9.4.1.5 Дальнейшее наблюдение и прогноз

План наблюдения. Все пациенты с клиническими и лабораторными признаками тиреотоксикоза должны быть направлены на консультацию к эндокринологу для проведения дифференциальной диагностики различных форм тиреотоксикоза и определения тактики лечения. В дальнейшем пациента может наблюдать врач общей практики и при необходимости может консультировать эндокринолог. Пациенты с тиреоидной кардиопатией, нарушением ритма сердца, АГ должны наблюдаться у кардиолога или терапевта. Консервативное лечение БГ проводится в течение 12-18 месяцев. В случае рецидива тиреотоксикоза решается вопрос о радикальном лечении. Пациенты с МТЗ после нормализации СТЗ и СТ4 направляются на РЙТ или оперативное лечение.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) декомпенсация тиреотоксикоза (плановая госпитализация);
- 2) осложненные формы тиреотоксикоза: ФП, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др. (экстренная госпитализация);
- 3) тиреотоксический криз (экстренная госпитализация).

Прогноз

При адекватном лечении тиреотоксикоза прогноз благоприятный. Вовремя начатое адекватное лечение способствует более быстрому восстановлению эутиреоидного состояния и предотвращает развитие осложнений. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе определяет тяжесть и прогноз заболевания. При достижении стойкого эутиреоза удается устранить ФП и снизить риск ССО. При нелеченом тиреотоксикозе, отсутствии нормализации тиреоидных гормонов на фоне проводимого лечения, несоблюдении рекомендаций врача повышается риск развития аритмий, недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений.

9.4.2 ГИПОТИРЕОЗ**9.4.2.1 Определения**

Гипотиреоз — дефицит тиреоидных гормонов в организме.

Первичный гипотиреоз — гипотиреоз, развившийся вследствие поражения (деструкции) самой ЩЖ. Наиболее часто гипотиреоз развивается вследствие аутоиммунного тиреоидита, а также после медицинских манипуляций (ятрогенный) — послеоперационный или в исходе РЙТ.

Манифестный гипотиреоз — повышенный уровень ТТГ при одновременном снижении СТ4 ниже референсного интервала.

Субклинический гипотиреоз (СГ) — повышенный уровень ТТГ при уровне СТ4 в пределах референсного интервала.

Вторичный гипотиреоз (ВтГ) – клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой ЩЖ.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это аутоиммунное заболевание, приводящее к развитию гипотиреоза вследствие деструкции ткани ЩЖ.

Рубрики МКБ-10:

E03.1. Врожденный гипотиреоз без зоба.

E03.2. Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами.

E03.3. Постинфекционный гипотиреоз.

E03.4. Атрофия щитовидной железы (приобретенная).

E03.5. Микседематозная кома.

E03.8. Другие уточненные гипотиреозы.

E03.9. Гипотиреоз неуточненный.

E89.0. Гипотиреоз, возникший после медицинских процедур.

9.4.2.2 Эпидемиология и классификация

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. В среднем частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составляет у женщин 3,5 случая на 1000 человек в год, а гипотиреоза в результате радикального лечения тиреотоксикоза – 0,6 случая на 1000 человек в год [208]. ВтГ – редкое заболевание, его распространенность в популяции варьирует от 1:16 000 до 1:100 000 населения в зависимости от возраста и этиологии [209].

Классификация гипотиреоза по этиологии — таблица 21, по тяжести — таблица 22.

9.4.2.3 Скрининг и диагностика

Скрининг на предмет гипотиреоза следует проводить у пациентов с АГ при любых клинических симптомах гипотиреоза [191].

Диагностика

Жалобы, анамнез, физикальное обследование

Наиболее часто встречающиеся симптомы гипотиреоза: выраженная утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отеки лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение. Нередко у пациентов доминируют симптомы со стороны какой-то одной системы, поэтому в таких случаях диагностируются заболевания – «ма-

ски». «Кардиологические маски»: диастолическая АГ, гиперлипидемия, гидроперикард. Тиреоидные гормоны оказывают положительный инотропный и хронотропный эффекты на сердце и повышают потребление миокардом кислорода. Гемодинамические эффекты гипотиреоза контрастируют с проявлениями гипертиреоза и включают снижение сердечного выброса, пульсового АД, ударного объема, частоты сердечных сокращений, повышение системного сосудистого сопротивления [194,210].

Характерно развитие гипоренинемии, повышенной чувствительности, гиперволемии. СГ ассоциирован с повышенным риском развития АГ. При явном гипотиреозе в 30% случаев диагностируют диастолическую АГ, выявляют также маскированную АГ – в 26% случаев при субклиническом и в 15% случаев при явном гипотиреозе [194,211].

Гипотиреоз – частая вторичная причина дислипидемии: повышены уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, низкие или нормальные значения ХС ЛПВП [194]. Развивается эндотелиальная дисфункция, статус гиперкоагуляции, повышена ригидность артерий. Метаболические и гемодинамические эффекты гипотиреоза сопряжены с высоким риском ССО [194,210]. Дислипидемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда, особенно при уровне ТТГ 10 мЕд/л и более. Отмечен также повышенный риск развития ХСН.

Помимо сердечно-сосудистой системы, при гипотиреозе также могут наблюдаться поражения ряда других органов и систем, что сопровождается соответствующими симптомами – «масками» гипотиреоза: «гастроэнтерологические»: хронические запоры, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит («желтуха» в сочетании с повышением уровня трансаминаз); «ревматологические»: полиартрит, полисиндром, прогрессирующий остеоартроз; «дерматологические»: алопеция, онихолизис, гиперкератоз; «психиатрические»: депрессия, деменция; «гинекологические»: дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие [190].

9.4.2.3.1 Лабораторные и инструментальные диагностические исследования при гипотиреозе

Диагноз явного (манифестного) гипотиреоза устанавливают при повышении уровня ТТГ и снижении СТ4 ниже референсно-

Таблица 21. Классификация гипотиреоза по этиологии

Table 21. Classification of hypothyroidism by etiology

Первичный (заболевания ЩЖ)	АИТ; хирургическое удаление ЩЖ; РИТ; гипотиреоз при подостром, послеродовом, «безболевым» тиреоидите; тяжелый йодный дефицит; аномалии развития ЩЖ (дисгенезия и эктопия)
Вторичный (гипоталамо-гипофизарная патология)	Крупные опухоли гипоталамо-гипофизарной области Травматическое или лучевое повреждение гипофиза Инфекционные, инфильтративные процессы Нарушение синтеза ТТГ и/или тиреолиберина

Таблица 22. Классификация гипотиреоза по тяжести

Table 22. Classification of hypothyroidism by severity

Степень тяжести	Лабораторные изменения	Клиническая картина
Субклинический	ТТГ повышен, СТ4 в норме	Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы
Явный (манифестный)	ТТГ повышен, СТ4 снижен	Присутствуют характерные симптомы гипотиреоза, возможно и бессимптомное течение
Осложненный гипотиреоз	ТТГ повышен, СТ4 снижен	Развёрнутая клиническая картина гипотиреоза. Отмечают тяжёлые осложнения: полисерозит, АГ, сердечная недостаточность, энцефалопатия, микседематозная кома и др.

го интервала; диагноз СГ – при повышении уровня ТТГ и уровне СТ4 в пределах референсного интервала. Ультразвуковые изменения, характерные для АИТ, могут появляться раньше, чем выявляется в крови повышение уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

Рекомендации по лабораторным и инструментальным диагностическим исследованиям при гипотиреозе

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано использовать диагностические признаки, сочетание которых позволяет установить АИТ как причину гипотиреоза: первичный гипотиреоз (явный или стойкий субклинический); наличие АТ-ТПО и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии [208,212,213]	I	B
Целесообразно при впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном СТ4 проведение повторного исследования уровней ТТГ, СТ4 через 2-3 месяца, а также определение содержания АТ-ТПО [212]	IIa	B
Диагноз ВТГ устанавливается на основании снижения уровня СТ4 в сыворотке крови ниже референсного диапазона в сочетании с неадекватно низким/низконормальным уровнем ТТГ при двукратном исследовании [209]	IIb	C
Целесообразно проведение УЗИ ЩЖ при впервые выявленном гипотиреозе [213]	IIa	B

9.4.2.3.2 Дополнительные диагностические исследования

В связи с возможностью сопутствующих заболеваний, высокой вероятностью ССО, необходимостью оценки и коррекции сердечно-сосудистых ФР, требуется проведение дополнительного обследования при планировании лечения [192]. Рекомендовано проведение 12 канальной ЭКГ с оценкой сердечного ритма, ЧСС. По показаниям: суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, СМАД [200].

Рекомендации по дополнительным диагностическим исследованиям при гипотиреозе

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано проведение ЭКГ в покое лицам с диагностированным гипотиреозом для скрининга сердечно-сосудистой патологии [192,194]	I	B
Целесообразно проведение осмотра врачом-кардиологом пациентов с АГ, нарушениями ритма сердца (ФП, экстрасистолией), сердечной недостаточностью [192,194]	IIa	B

9.4.2.4 Лечение гипотиреоза

Левотироксин натрия является препаратом выбора заместительной терапии гипотиреоза в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности, благоприятном профиле нежелательных явлений, простоте приема.

Передозировка левотироксина натрия с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является ФР ФП и остеопороза у женщин постменопаузального возраста [214,215]. С учетом низкоренинового статуса, характерного для АГ при гипотиреозе, предпочтительно применение БКК и диуретиков, натрий-

зависимый характер АГ определяет важность диеты с низким содержанием натрия [210].

На фоне адекватной заместительной терапии в большинстве случаев нормализуется АД, улучшаются характеристики сосудистой ригидности, достигается коррекция дислипидемии [194].

Рекомендации по лечению гипотиреоза

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется назначать заместительную терапию всем пациентам с установленным диагнозом манифестного гипотиреоза. Препаратом выбора для заместительной терапии является левотироксин натрия [214]	I	A
Рекомендуется терапию левотироксином натрия пациентам пожилого возраста начинать с небольших доз с постепенным повышением под контролем уровня ТТГ [214]	I	B
Можно назначать заместительную терапию левотироксином натрия пациентам с повышением уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 4-10 мЕд/л [215]	IIb	C

9.4.2.5 Дальнейшее наблюдение и прогноз

В силу неспецифичности симптомов очень часто плохое самочувствие у пациентов сохраняется и после компенсации гипотиреоза. В связи с этим оценка адекватности заместительной терапии проводится по уровню ТТГ. На эффективность лечения может оказывать влияние комплаентность пациента, т.е. готовность выполнять назначения врача. Пациенты с тиреоидной кардиопатией, нарушением ритма сердца, АГ, недостаточностью кровообращения должны наблюдаться у кардиолога или терапевта.

Прогноз определяется наличием у пациента сопутствующей тяжелой соматической патологии.

10. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИИ КРУПНЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Наиболее распространенным поражением аорты и ее ветвей является атеросклероз. Локализация атеросклеротического стеноза в устье и по ходу почечных артерий приводит к развитию вторичной АГ – РВАГ (см. гл. Реноваскулярная АГ). Значительно реже этиология вторичной АГ связана с развитием коарктации аорты и с поражением аорты и крупных артерий при неспецифическом аортоартериите (НАА).

10.1 НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ

10.1.1 Определение

Неспецифический аортоартериит (НАА) – хронический васкулит, протекающий с поражением аорты и магистральных артерий, развитием стенозирования артерий и ишемией соответствующих органов. Это заболевание описывается также под названиями: артериит Такаясу, средний аортальный синдром, болезнь отсутствия пульса, артериит молодых женщин, панартериит.

Рубрика МКБ 10:

М31.4 Синдром дуги аорты [Такаясу].

10.1.2 Эпидемиология и классификация

Точные данные о распространенности НАА отсутствуют, приводятся сведения о выявлении 1,2-2,6 случаев заболевания на 1 миллион населения. НАА в 2-3 раза чаще наблюдается у

женщин, чем у мужчин, обычно болезнь развивается в молодом возрасте: от 20 до 40 лет, описаны также случаи заболевания НАА у детей в возрасте 8-12 лет [216,217,218]. Выделяют различные типы поражения аорты при НАА в зависимости от локализации и распространенности поражений ветвей дуги и торакоабдоминального сегмента аорты, почечных и висцеральных ветвей, в разных сочетаниях [216]. По характеру течения воспалительного процесса выделяют острую, подострую и хроническую стадии НАА.

10.1.3 Клиническая картина

Клинические проявления заболевания отличаются большим разнообразием и обусловлены как обострением (активностью) заболевания, так и вовлечением в патологический процесс различных сосудистых бассейнов с клиническими проявлениями ишемии соответствующих органов [11,216,217,218]. Основные клинические симптомы заболевания могут быть представлены в виде 10 синдромов [216]: синдром общевоспалительных реакций; синдром поражения ветвей дуги аорты; синдром стенозирования торакоабдоминальной аорты, или коарктационный синдром; синдром РВАГ; синдром абдоминальной ишемии; синдром поражения бифуркации аорты; коронарный синдром; синдром аортальной недостаточности; синдром поражения легочной артерии; аневризматический синдром. В остром периоде заболевания наблюдаются неспецифические проявления, характерные для любого воспалительного процесса (повышение температуры тела, слабость, миалгии, артралгии и др.). Характерно появление тянущих болей в проекции пораженных артерий, чаще – на шее по ходу общих сонных артерий или в эпигастриальной области по ходу брюшного отдела аорты. По мере прогрессирования заболевания для НАА характерно одновременное множественное и вместе с тем сегментарное поражение с формированием стенозов и окклюзий. Часто не прослеживается зависимости между выраженными морфологическими изменениями аорты и ее ветвей и клиническими проявлениями заболевания, которые могут быть довольно скудными, что объясняется компенсаторными возможностями коллатерального кровообращения. В результате выраженные нарушения гемодинамики могут быть длительное время полностью или частично компенсированы.

Особого внимания заслуживают клинические проявления, связанные с ухудшением кровоснабжения головного мозга, миокарда и с формированием АГ [216,217,218,219,220]. АГ наблюдается в 45-85% случаев у больных НАА [216,221,222]. Частота РВАГ в России при НАА составляет 42-58% [216]. Наиболее частые причины, приводящие к развитию АГ при НАА, следующие: стенотические поражения одной или обеих ПА с развитием РВАГ; коарктационный синдром; множественный характер поражения брахиоцефальных артерий с развитием АГ церебро-ишемического генеза [216]. В большинстве случаев при сочетанных типах поражения артерий причина развития АГ при НАА носит смешанный характер. НАА на протяжении длительного времени может протекать без явных клинических симптомов, и единственным проявлением заболевания может быть АГ [217]. В большинстве случаев наблюдается высокая АГ, резистентная к проводимой АГТ [222]. Высокая неконтролируемая АГ утяжеляет течение заболевания и является прогностически неблагоприятным фактором [219,223]. Прогрессирование АГ приводит к снижению компенсаторных возможностей органов-мишеней и развитию ССО и ЦВБ.

10.1.4 Диагностика

Диагноз НАА ставится по совокупности клинических проявлений, лабораторных и визуализирующих методов исследования.

Разнообразие и неспецифичность клинических симптомов НАА часто сопряжены с многочисленными диагностическими ошибками. Частота ошибочных диагнозов при первичном осмотре достигает 80,7% [216]. Правильный диагноз устанавливается в среднем через 5-8 лет с момента первых проявлений заболевания. На начальном этапе диагностика базируется на анализе клинических проявлений, результатах аускультации, определения пульсации и АД на артериях верхних и нижних конечностей [216,224,225]. Отмечается отсутствие пульсации на одной или обеих лучевых артериях, наличие систолического шума в надключичной области при поражении подключичных артерий, надобщими сонными артериями. При аускультации у большинства больных с поражениями ПА над их проекцией выслушивается систолический шум. При сочетанном характере поражения при НАА истинный уровень АД можно определить ориентируясь не только на его величину на верхних конечностях (АД на руках может не определяться), но и на нижних конечностях. При этом следует учитывать, что уровень системного АД на бедре превышает данный показатель на плече в среднем на 15-20% [216]. Специфические биологические маркеры НАА отсутствуют [218]. Для оценки активной фазы заболевания анализируют *биомаркеры воспаления* (С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов), эти показатели повышаются примерно у 70% пациентов в острой фазе и у 50% в хронической фазе заболевания [226]. Решающее значение для установления диагноза имеет визуализация всей аорты. *Методы инструментальной диагностики*: дуплексное сканирование артерий, мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТ-ангиография) и МР-ангиография, ПЭТ, по показаниям – рентгеноконтрастная ангиография [216,218,226,227].

10.1.5 Лечение

Больные НАА подлежат комплексному лечению, включающему медикаментозные (купирование воспалительного процесса, АГТ) и хирургические методы лечения. Для *лечения АГ* у больных НАА применяется та же тактика, что и при лечении категории пациентов высокого риска при ГБ [216,218,222]. Однако следует отметить, что крупных исследований, изучающих эффективность отдельных классов АГП, у больных НАА не проводилось. Особого внимания требует тактика лечения НАА с АГ церебро-ишемического генеза при множественном поражении брахиоцефальных артерий. Недооценка состояния мозгового кровотока, церебральной ишемии и неадекватная АГТ могут привести к гипоперфузионным поражениям мозга (ТИА, ишемическим инсультам) [216].

Патогенетическая терапия направлена на подавление иммуннопатологических реакций, лежащих в основе заболевания, проводится в соответствии с общими принципами лечения системных васкулитов [216,218,227]. Учитывая редкость заболевания и отсутствие РКИ, рекомендации по патогенетическому лечению НАА имеют низкий или очень низкий уровень доказательности [227].

Хирургическое лечение проводится по показаниям только после достижения лабораторной и морфологической ремиссии НАА [216,227], причем морфологическая ремиссия наступает позже – через 3-4 месяца после стойкой нормализации лабораторных показателей [216]. При РВАГ после успешной хирургической реваскуляризации ПА в большинстве случаев отмечается положительная динамика АГ [216]. В некоторых случаях по показаниям проводят эндоваскулярное лечение стенозов пораженных артерий. В отдаленные сроки наблюдения в 40% случаев имеет место прогрессирование или рецидив заболевания с развитием рестенозов, что требует повторных вмешательств

[216,221]. Рецидив стеноза чаще наблюдался после эндоваскулярного лечения [225].

10.1.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз

Показано длительное диспансерное наблюдение не реже 2 раз в год, включающее определение степени активности воспалительного процесса лабораторными методами, проведение дуплексного сканирования артерий, выявление возможных рецидивов НАА, по показаниям – проведение адекватной противовоспалительной терапии [216,218,221,227]. Рецидив воспаления возможен через любой интервал после проведенного оперативного лечения. Обоснована важность диагностики НАА на ранних этапах развития патологического процесса и тактика длительного многолетнего послеоперационного наблюдения для своевременного предупреждения рецидивов заболевания и развития осложнений.

Прогностически неблагоприятное течение заболевания связано с неконтролируемой АГ, обусловленной стенозами ПА или торакоабдоминальной аорты, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными осложнениями, наличием аортальной регургитации, аневризмы аорты [216,228].

10.2 КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

10.2.1 Определения

Коарктация аорты (КоА) – это врожденное сужение верхней части нисходящей грудной аорты, граничащей с областью впадения открытого артериального протока (перешейка аорты).

Рекоарктация аорты – рецидив обструкции кровотока по дуге аорты в отдаленные сроки после хирургической коррекции КоА.

Рубрика МКБ 10:

Q25.1 Коарктация аорты.

10.2.2 Эпидемиология и классификация

Коарктация аорты – редкая вторичная форма АГ, составляет менее 1% всех случаев АГ. В 60-70% случаев сочетается с другими врожденными пороками сердца и сосудов, включая открытый артериальный проток, гипоплазию дистальных отделов дуги аорты, двустворчатый аортальный клапан, пороки митрального клапана, дефекты межжелудочковой перегородки и другие аномалии развития сердца и магистральных сосудов [229]. КоА в 2-5 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. КоА классифицируют в соответствии с сопутствующими врожденными пороками и особенностями гемодинамики. Выделяют критическую (преддуктальную) и некритическую КоА [230].

10.2.3 Клиническая картина

Течение заболевания в грудном возрасте и в более старшем возрасте различно, поэтому выделяют два варианта течения: у грудных детей и у подростков и взрослых [231]. Особенности течения КоА у детей представлены в соответствующих рекомендациях [230]. С возрастом при некритической КоА течение заболевания переходит в фазу относительной компенсации, выражающуюся в развитии многочисленных межсистемных коллатералей. В клинической картине заболевания доминирует АГ, которая регистрируется на верхних конечностях. У взрослых КоА обнаруживают обычно при врачебном осмотре. Жалобы пациентов с КоА появляются в возрасте старше 15 лет, в период стабилизации АД. Их можно условно разделить на три группы [229,230,232]: жалобы, обусловленные АГ в проксимальном отделе аорты – выше места ее сужения (головные боли, носовые кровотечения); жалобы, связанные с перегрузкой миокарда левого желудочка (боли в области сердца, сердцебиение, одышка); жалобы, обусловленные недостаточным кровообращением в нижней половине тела, особенно при фи-

зической нагрузке (быстрая утомляемость, слабость в нижних конечностях, боли и судороги в мышцах ног). У большинства больных наблюдается высокая АГ, в ряде случаев развивается резистентное к АГТ течение АГ [233].

10.2.4 Диагностика

Анализируют данные анамнеза, клинические проявления, результаты инструментальных исследований. **Физикальное обследование:** при осмотре обращает на себя внимание диспропорция мышечной системы пояса верхних и нижних конечностей. При пальпации выявляются признаки развитого коллатерального кровообращения: усиленная пульсация сосудов на шее, в надключичной области, в области межреберных артерий и артерий на спине вокруг лопатки. Над всей поверхностью сердца выслушивается грубый систолический шум. Пальпаторно пульсация на нижних конечностях в большинстве случаев ослаблена или вообще не определяется. Разница АД на верхних и нижних конечностях – ведущий симптом, позволяющий диагностировать данное заболевание: АД на нижних конечностях не определяется или оказывается значительно ниже, чем на верхних конечностях [231,232]. Если АД регистрируется, то систолическое АД на нижних конечностях оказывается на 50-60 мм рт. ст. ниже, чем на верхних, пульсовое АД повышено [229]. Выявление градиента АД «правая рука – нога» более 20 мм рт. ст. свидетельствует в пользу гемодинамически значимой КоА [230,234]. С целью определения степени тяжести АГ показан контроль АД не только в состоянии покоя, но и по данным СМАД [230,235]. Диагноз подтверждается при проведении *методов инструментальной диагностики*: ЭхоКГ, УЗДГ верхних и нижних конечностей, МРТ и КТ ангиографии, рентгеноконтрастной ангиографии [230,234].

Рекомендации по диагностике коарктации аорты

Рекомендации	Класс	Уровень
С целью определения гемодинамической и клинической значимости КоА рекомендовано проводить симметричную сравнительную пальпацию периферических артерий и измерение АД на 4-х конечностях с последующим определением разницы полученных величин [229,230,236]	I	A
Рекомендовано проведение ЭхоКГ с определением степени и характера обструкции на границе дуги и нисходящей аорты, наличия и гемодинамической значимости открытого артериального протока, анатомии дуги аорты, размеров восходящей аорты и ее клапанного кольца, анатомии клапана аорты и гемодинамики [229,230,236]	I	B

10.2.5 Лечение

Наличие КоА является показанием к хирургическому/ эндоваскулярному лечению [229,230,235]. Хирургические методики коррекции представлены в соответствующих публикациях и рекомендациях [230,237]. Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности хирургического лечения КоА в плане улучшения течения АГ [238]. Оптимальный возраст для проведения хирургического лечения – первый год жизни [229]. Однако за последние 10 лет обоснованы возможность и преимущества хирургического восстановления в старших возрастных группах, в том числе у пациентов старше 50 лет [237,238].

В части случаев в послеоперационном периоде может наблюдаться рецидив АГ, связанный с механической обструкцией – развитием рекоарктации аорты [237,239]. В таких случаях рассматривается возможность повторного хирурги-

ческого лечения, предпочтительна транслуминальная баллонная ангиопластика [230]. При отсутствии связи рецидива АГ с механической обструкцией для нормализации АД применяется АГТ в соответствии с рекомендациями по контролю АГ [229].

Резидуальная АГ и большая потребность в АГТ чаще наблюдалось в случаях проведения хирургического лечения в возрасте старше 30 лет [229].

10.2.6 Дальнейшее наблюдение и прогноз

После устранения КоА отмечено улучшение течения АГ, однако в части случаев наблюдается резидуальная АГ, по прошествии 5-10 лет нередко развивается рецидив АГ, что способствует формированию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [229]. Пациенты даже после успешной операции должны быть под постоянным наблюдением кардиолога на протяжении всей жизни. В структуру наблюдения должны быть включены ежегодные рутинные методы исследования: СМАД, ЭхоКГ. Все пациенты после хирургического или эндоваскулярного лечения должны тщательно обследоваться один раз в год для установления эффективности проведенного лечения, определения показаний к назначению АГТ, коррекции других ФР ССО [230,240].

Естественное течение КоА определяется вариантом сужения аорты, наличием других врожденных пороков и в целом имеет неблагоприятный прогноз. Средняя продолжительность жизни при отсутствии своевременного лечения – 30-35 лет. Больные погибают от осложнений АГ, которая приобретает резистентное к терапии течение. При своевременном хирургическом лечении КоА и адекватном контроле АД в большинстве случаев удаётся достичь хороших отдаленных результатов.

Рекомендации по лечению КоА и дальнейшему наблюдению

Рекомендации	Класс	Уровень
Взрослым пациентам с КоА и клиническими проявлениями вследствие дисфункции ЛЖ, выраженной АГ или ишемии нижних конечностей целесообразно выполнение открытых хирургических или эндоваскулярных вмешательств [230,236,240]	IIa	B
Пациентам после хирургической коррекции КоА рекомендован контроль АД на руках и ногах с целью оценки градиента давления и оценки эффективности выполненной операции, а также целесообразности назначения/продолжения АГТ [230,240]	I	B
Пациентам после хирургической коррекции КоА в рамках амбулаторного эхокардиографического обследования рекомендуется оценивать характер кровотока по дуге аорты и наличие градиента давления в области анастомоза, морфофункциональные параметры левого желудочка и митрального клапана, а также клапана аорты и субаортального пространства [230]	I	B
Пациентам после хирургической коррекции КоА, в случае сохранения резидуальной АГ, целесообразно проведение обследований согласно клиническим рекомендациям по АГ [230,240]	IIb	C

11. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

11.1 Определение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся рецидивирующим коллапсом верхних дыхательных путей во время сна, вызывающим периодические эпизоды апноэ/гипопноэ, гипоксемию и нарушение сна [241].

СОАС характеризуется:

(1) сочетанием не менее 5 эпизодов нарушения дыхания обструктивного типа в час во время сна (обструктивными апноэ, гипопноэ и/или связанными с дыхательными усилиями активациями) и следующими диагностическими критериями (А и/или Б):

А) Чрезмерная дневная сонливость, которая не может быть объяснена другими факторами.

Б) Два или более из следующих симптомов, которые не объясняются другими факторами:

- Удушье или одышка во сне
- Периодические пробуждения
- Неосвежающий сон
- Дневная усталость
- Нарушение концентрации и внимания

Или (2) наличием более 15 эпизодов нарушения дыхания обструктивного типа в час во время сна (обструктивными апноэ, гипопноэ и/или связанными с дыхательными усилиями активациями) даже при отсутствии сопутствующих симптомов или нарушений [242].

Рубрика МКБ-10:

G47.3 Апноэ во сне.

11.2 Эпидемиология

СОАС является одним из наиболее распространенных типов нарушений сна, однако данные эпидемиологических исследований сильно различаются, что может быть связано, как с методологическими особенностями проведения исследований, так и включением различных популяций, различными диагностическими критериями и различной оценкой тяжести. В крупных эпидемиологических исследованиях распространенность СОАС по данным разных источников варьирует от 15 до 30% у мужчин и от 10 до 15% у женщин [243].

В недавно опубликованном исследовании, в котором математически анализировалось глобальное бремя СОАС, была продемонстрирована широкая географическая вариабельность показателей распространенности СОАС: от 7,8% (Гонконг) до 77,2% (Малайзия) для легкой степени СОАС и от 4,8% (Ирландия и Израиль) до 36,6% (Швейцария) для средней и тяжелой степени СОАС. Распространенность СОАС не была связана с экономическим развитием внутри стран и не ограничивалось конкретными континентами [244].

У пациентов терапевтического профиля распространенность СОАС достигает 15% и увеличивается с возрастом, независимо от других ФР, включая избыточную массу тела и ожирение [245]. Среди пациентов с ССЗ распространенность нарушений дыхания во сне может достигать 70–80% [241,246]. Крупных эпидемиологических данных по распространенности СОАС в Российской Федерации в настоящий момент нет. По данным исследования ЭССЕ-РФ, среди взрослых россиян храп (как один из ведущих симптомов СОАС) отмечают 58% мужчин и 52% женщин [247]. По данным исследования The ARKHSleep, проведенного на базе поликлиники города Архангельск, было выявлено: общая распространенность СОАС 48,9% [45,8–51,9], распространенность среднетяжелой степени СОАС 18,1% [15,9–20,6] и тяжелой 4,5% [3,2–5,8] [248].

СОАС часто рассматривается как причина симптоматической или РАГ [249]. Приблизительно у 50% пациентов с СОАС имеется сопутствующая АГ. В ряде исследований была выявлена высокая распространенность АГ у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой, даже после коррекции на другие ФР, такие как возраст и ожирение. В проспективных исследованиях также был продемонстрирован повышенный риск возникновения АГ у пациентов с СОАС. Большинство исследований подтверждают дозозависимый эффект между тяжестью СОАС и вероятностью развития АГ [250,251].

Основные патофизиологические механизмы развития АГ на фоне СОАС реализуются за счет: интермиттирующей гипоксии, нарушения структуры сна, реакции активации головного мозга, колебаний внутригрудного давления, что приводит к развитию гиперактивации СНС, периферической вазоконстрикции, повышению активности РААС, изменению чувствительности барорецепторных рефлексов, развитию хронического воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции [252].

11.3 Классификация

Классификация СОАС строится на оценке индекса апноэ/гипопноэ сна (ИАГ) [253]: $5 < \text{ИАГ} < 14$ – легкая степень; $15 < \text{ИАГ} < 29$ – средняя степень; $\text{ИАГ} > 30$ – тяжелая степень.

11.4 Скрининг

Скрининг на предмет наличия нарушений дыхания во время сна может быть проведен с применением различных анкетных шкал: опросник STOP-Bang, Берлинский опросник, модифицированный опросник Страдлинга, шкала сонливости Эпфорт [254]. Однако около 50% пациентов с тяжелой формой СОАС не сообщают о симптомах, характерных для СОАС, и эта пропорция еще выше у пациентов с СОАС и ССЗ, которые часто в первую очередь сообщают о симптомах основного ССЗ, поэтому чувствительность и специфичность опросных шкал у данной категории пациентов не позволяет широко их внедрять в клиническую практику как единственный диагностический инструмент [255].

Ни один из опросников не превосходит тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование, а их низкая точность делает их несовершенным диагностическим инструментом [254].

Категории пациентов высокого риска

1. Старший возраст. Распространенность СОАС увеличивается с юношеского возраста до шестого-седьмого десятилетия, а затем, по-видимому, выходит на плато.
2. Мужской пол. СОАС встречается в два-три раза чаще у мужчин, чем у женщин, однако в пери- и постменопаузе гендерные различия нивелируются.
3. Ожирение. Риск СОАС коррелирует с индексом массы тела (ИМТ).
4. Черепно-лицевые аномалии и аномалии верхних дыхательных путей (аномальный размер верхней или короткой размер нижней челюсти, широкое черепно-лицевое основание, а также гипертрофия миндалин и аденоидов и др.) повышают вероятность наличия СОАС.
5. Курение, семейный анамнез СОАС, носовая обструкция различной этиологии.

Распространенность СОАС также увеличивается у пациентов с различными заболеваниями [255]: АГ (особенно неконтролируемая, резистентная); ФП; ХСН; легочная гипертензия; ХПН; хроническая обструктивная болезнь легких; инсульт, ТИА (в анамнезе); беременность; акромегалия; гипотиреоз; синдром поликистоза яичников; болезнь Паркинсона.

11.5 Диагностика

Основные симптомы, характерные для СОАС:

- Дневная сонливость
- Невосстанавливающий сон
- Громкий храп
- Остановки дыхания (со слов партнера по постели)
- Пробуждение с удушьем или одышкой
- Ночное беспокойство
- Бессонница с частыми пробуждениями
- Нехватка концентрации
- Когнитивный дефицит
- Изменения в настроении
- Утренние головные боли
- Яркие, странные или угрожающие сны
- Никтурия

Дневная сонливость является частым симптомом СОАС. Сонливость – это неспособность оставаться полностью бодрствующим или бдительным во время фазы бодрствования цикла сон-бодрствование. Однако дневная сонливость может быть недооценена из-за хронического его характера, а также пациент может использовать такие термины, как слабость, усталость, низкий уровень энергии и другое. Оценка дневной сонливости проводится с помощью шкалы сонливости Эпфорт [256].

При **физикальном обследовании** следует обратить внимание на: ожирение, сужение верхних дыхательных путей (микрोगнатия, ретрогнатия, гипертрофия миндалин, язычка, макрогласия и др.), окружность шеи > 43 см (для мужчин), > 40 см (для женщин) и окружность талии $> 100,5$ см (для мужчин), $> 95,5$ см (для женщин), признаки и симптомы сопутствующих соматических состояний и осложнений.

Инструментальные методы исследования

СОАС не является клиническим диагнозом и для постановки диагноза необходимо провести объективное тестирование [254].

Полисомнография в условиях лаборатории сна является золотым стандартом диагностики, однако для пациентов с высокой предтестовой вероятностью СОАС средней и тяжелой степени возможно проведение исследований в домашних условиях (кардиореспираторное мониторирование, респираторное мониторирование, компьютерная сомнография) при условии отсутствия других состояний, которые могут приводить к нарушениям дыхания во время сна не обструктивного характера (ХОБЛ GOLD 2-4 стадии, ХСН NYHA III-IV, нейромышечные заболевания, характеризующиеся слабостью дыхательных мышц, применение опиоидных анальгетиков, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, гиповентиляционные синдромы).

При отрицательном, неубедительном или технически неадекватном исследовании, проведенном в домашних условиях, для верификации диагноза СОАС необходимо провести полисомнографию [254].

11.6 Лечение (медикаментозное, хирургическое)

Целями терапии СОАС являются устранение признаков и симптомов СОАС, улучшение качества сна и качества жизни, нормализация ИАГ и уровня насыщения оксигемоглобина.

СОАС следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее длительного междисциплинарного лечения.

1. Изменение образа жизни (снижение/контроль массы тела и физическая активность) следует рассматривать как неотъемлемую часть лечения всех пациентов с СОАС, включая пациентов с СОАС и АГ, поскольку у таких пациентов очень часто встречаются ожирение и малоподвижный образ жизни.

2. Позиционная терапия. Во время диагностического исследования сна у некоторых пациентов наблюдается позиционно-зависимый СОАС (обычно появление нарушений дыхания или увеличение их частоты в положении на спине). Сон в положении не на спине (например, на боку) может скорректировать или улучшить СОАС у таких пациентов, однако не всегда может быть использован как единственный вариант терапии.

3. Избегание употребления алкоголя. Пациентам с СОАС рекомендовано избегать употребления алкоголя даже в дневное время, так как алкоголь может угнетать центральную нервную систему, усугублять СОАС, усиливать сонливость и способствовать увеличению веса.

4. Сопутствующие препараты. Любой врач, назначающий лечение пациенту, должен быть проинформирован о том, что у пациента есть СОАС (особенно нелеченый), поскольку ряд препаратов (особенно с угнетающим действием на центральную нервную систему) при наличии альтернативы не должны применяться у данной категории пациентов (напр., бензодиазепины).

Терапия положительным давлением в дыхательных путях (ПАП-терапия) является основой лечения взрослых с СОАС. Механизм ПАП-терапии включает поддержание положительного трансмурального давления в глотке, так что внутрипросветное давление превышает окружающее давление, осуществляет стабилизацию верхних дыхательных путей за счет увеличения объема легких в конце выдоха, что в результате предотвращает респираторные события из-за коллапса верхних дыхательных путей [257].

Данные рандомизированных исследований и метаанализов демонстрируют, что ПАП-терапия снижает частоту респираторных событий во время сна, уменьшает дневную сонливость, снижает риск дорожно-транспортных происшествий, улучшает качество сна и жизни при различных степенях тяжести заболевания, а также улучшает промежуточные сердечно-сосудистые конечные точки [258,259].

Однако в настоящий момент ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании не было продемонстрировано преимущество ПАП-терапии в снижении сердечно-сосудистых событий (например, смертности от ССЗ, острого инфаркта миокарда, инсульта и др.) и целесообразность использования ПАП-терапии исключительно с целью профилактики сердечно-сосудистых событий [260].

Результаты рандомизированных исследований и метаанализы показали, что эффективное лечение СОАС с использованием ПАП-терапии ассоциировано со снижением системного АД. Выявлено снижение уровня как систолического САД, так и ДАД, как во время сна, так и во время бодрствования: САД от 2 до 2,5 мм рт. ст., ДАД на 1,5-2 мм рт. ст. на фоне эффективной ПАП-терапии. У пациентов с резистентной АГ отмечается более значимая динамика уровня АД: от 4,7 до 7,2 мм рт. ст. для САД и 2,9-4,9 мм рт. ст. для ДАД [261,262,263].

ПАП-терапия должна быть рекомендована пациентам с выраженными симптомами апноэ сна или тяжелой гипоксемией, а также при определенных клинических ситуациях с доказанной эффективностью ПАП-терапии, в том числе у пациентов с АГ [7,264].

Альтернативными вариантами терапии могут рассматриваться: применение внутриротовых приспособлений, хирургическое лечение патологии верхних дыхательных путей, стимуляция подъязычного нерва.

11.7 Дальнейшее наблюдение

СОАС требует долгосрочного и междисциплинарного лече-

ния. Пациенты, находящиеся на терапии (ПАП-терапия) должны проходить регулярное наблюдение для оценки эффективности, приверженности к терапии, побочных эффектов, развития осложнений, связанных с СОАС. Пациенты после снижения веса, хирургического лечения должны находиться под наблюдением для переоценки ФР и выявления возможности возврата симптомов СОАС [265].

Прогноз определяется тяжестью нарушений дыхания во время сна, наличием ПОМ и ассоциированных клинических состояний. При своевременной диагностике и лечении нарушений дыхания во время сна на фоне адекватного контроля АД снижается риск развития ССО.

Рекомендации по скринингу и лечению СОАС

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных с атеросклерозом, ожирением и АГ рекомендован регулярный скрининг на предмет наличия невосстанавливающего сна (например, получение ответа на вопрос: «Как часто у Вас были сложности с засыпанием, поддержанием сна или слишком длительным сном?»)	I	C
ПАП-терапия рекомендована пациентам с СОАС при наличии дневной сонливости, ухудшении качества жизни, связанным со сном	I	A
ПАП-терапия может применяться у пациентов с СОАС и АГ [261,262,263]	Ila	B

12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

12.1 Определение

Лекарственная артериальная гипертензия – форма вторичной АГ, при которой стойкое повышение АД вызвано приемом лекарственных средств (ЛС) и других веществ [266].

Лекарственно-индуцированная АГ часто является обратной или, как минимум, корректируемой проблемой. У лиц с исходно нормальным уровнем АД это может быть причиной развития вторичной АГ. Поэтому очень важен тщательный сбор анамнеза с оценкой принимаемых ЛС, использования безрецептурных ЛС и растительных добавок, что поможет установить возможную вторичную причину повышения АД. У пациентов с диагностированной АГ данные ЛС могут являться причиной недостижения целевого уровня АД, снижения эффектов АГТ и способствовать развитию резистентного течения АГ. Наиболее часто лекарственно-индуцируемую АГ вызывают стероиды, НПВП, симпатомиметические препараты, стимуляторы ЦНС, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, антидепрессанты, иммуносупрессоры, некоторые продукты растительного происхождения, пищевые добавки.

При лекарственно-индуцируемых формах АГ можно выделить три основных патофизиологических механизма, приводящие к повышению АД: увеличение объема циркулирующей крови, усиление симпатической активности и прямое вазоспастическое действие на сосудистую стенку [267].

Наиболее распространенные ЛС и другие вещества, которые могут повышать АД, представлены в таблице 23 [16,268].

Несмотря на различные механизмы, за счет которых ЛС могут вызывать повышение АД, следует учитывать общие рекомендации ведения данных пациентов [266]:

- Рекомендуется рутинный мониторинг АД для раннего выявления АГ.

• Следует регулярно оценивать необходимость продолжения лечения ЛС, способствующими повышению АД. Целесообразно рассмотреть вопрос о замене или снижении дозы данного ЛС.

• При необходимости длительного или постоянного приема ЛС, способствующих повышению АД и развитию АГ, показано назначение АГТ.

Таблица 23. ЛС и другие вещества, которые могут повышать АД
Table 23. Drugs and other substances that can increase blood pressure

Лекарственные средства	Механизм повышения АД
НПВП	Натрийуретический эффект с последующей задержкой жидкости и увеличением объема циркулирующей крови; повышение общего периферического сосудистого сопротивления за счет увеличения синтеза эндотелина-1; ингибирование синтеза простагландинов E2 и I2, обладающих вазодилатирующими свойствами, а также натрийуретическим эффектом
ГК гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон)	Натрийуретический эффект с последующей задержкой жидкости и увеличением объема циркулирующей крови; увеличение сердечного выброса
Оральные контрацептивы (эстрогены, прогестины)	Натрийуретический эффект с последующей задержкой жидкости и увеличением объема циркулирующей крови
Назальные адреномиметики (гидрохлорид фенилэфрина и гидрохлорид нафазолина)	Действие на адренергические рецепторы путем ингибирования фосфодиэстеразы; ингибирование обратного захвата катехоламинов; ингибирование непрямого действия разрушения катехоламинов
Иммуносупрессанты (циклоsporин, такролимус – меньше влияет на АД)	Вазоспастическое действие
Лакрица	Хроническое чрезмерное употребление имитирует гиперальдостеронизм, стимулирует минералокортикоидные рецепторы
Стимулирующие препараты (амфетамин, кокаин, экстази)	Активация СНС; обычно вызывают острое повышение АД, а не стойкую хроническую АГ

13. ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Факторы, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего ССР APPENDIX 1. Factors influencing prognosis used for stratification of total cardiovascular (CV) risk

ФР	Характеристика
Пол	мужской > женский
Возраст	≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин
Курение (текущее или в прошлом в течение года)	Да
Липидный обмен	Дислипидемии (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена)
ОХС	> 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или
ХС ЛПНП	> 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
ХС ЛПВП	• у мужчин < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл)
	• у женщин < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл)
ТГ	> 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Мочевая кислота	• у мужчин ≥ 420 мкмоль/л
	• у женщин ≥ 360 мкмоль/л
Глюкоза плазмы натощак	5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе	7,8–11,0 ммоль/л
Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м ²
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: • у мужчин ≥ 102 см • у женщин ≥ 88 см (для лиц европейской расы)
Семейный анамнез ранних ССЗ	• у мужчин < 55 лет • у женщин < 65 лет
Ранняя менопауза (< 45 лет)	Да
ЧСС > 80 уд/мин в покое	Да
Субклиническое ПОМ	
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста)	≥ 60 мм рт. ст.
ЭКГ-признаки ГЛЖ	Индекс Соколова–Лайона SV1+RV5–6 > 35 мм Корнельский показатель (RAVL+SV3): • для мужчин ≥ 28 мм • для женщин ≥ 20 мм, (RAVL+SV3) Корнельское произведение (RAVL+SV3) мм × QRS мс > 2440 мм × мс
ЭхоКГ-признаки ГЛЖ	ИММЛЖ (формула ASE) индексация на рост в м ^{2,7} : • мужчины > 50 г/м ^{2,7} • женщины > 47 г/м ^{2,7} индексация на ППТ может использоваться у пациентов с нормальной массой тела • у мужчин > 115 г/м ² • у женщин > 95 г/м ²
Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной»)	> 10 м/с
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления	< 0,9
ХБП С3а–С3б	СКФ, рассчитанная по уравнениям CKD-EPI, (2009 г.), 30–59 мл/мин/1,73 м ²
Высокая альбуминурия	30–300 мг/сут или отношение альбумина к креатинину – 30–300 мг/г; (3,0–30 мг/ммоль)
Тяжелая ретинопатия	Кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва
СД	
Глюкоза плазмы натощак, и/или	≥ 7,0 ммоль/л в двух измерениях подряд и/или
HbA1c, и/или	≥ 6,5% и/или
Глюкоза плазмы после нагрузки	≥ 11,1 ммоль/л и/или
Глюкоза плазмы при случайном определении	≥ 11,1 ммоль/л

ФР	Характеристика
ССЗ, ЦВБ или почечные заболевания	
ЦВБ	Ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА
ИБС	ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования
Сердечная недостаточность	II–III стадии по Василенко–Стражеско
Клинически значимое поражение периферических артерий	Атеросклеротическая бляшка (стеноз $\geq 50\%$)
ХБП	IV стадии с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² ; протеинурия (> 300 мг/сут)
Фибрилляция предсердий	Да

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Стратификация риска у пациентов с АГ
APPENDIX 2. Risk stratification in patients with AH

Стадия АГ	ФР, ПОМ, заболевания	АД, мм рт. ст.		
		АГ 1-й степени	АГ 2-й степени	АГ 3-й степени
		САД 140-159 и/или ДАД 90-99	САД 160-179 и/или ДАД 100-109	САД ≥ 180 и/или ДАД 110
Стадия I (неосложненная)	Других ФР нет	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1-2 ФР	Умеренный риск	Высокий риск	Высокий риск
	3 и более ФР	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия II (бессимптомная)	Субклиническое ПОМ, ХБП III стадии или СД	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Стадия III (осложненная)	ССЗ, ЦВБ, ХБП $\geq$ IV стадии или СД с ПОМ или ФР	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Классификация ХБП по уровню СКФ
APPLICATION 4. CKD classification based upon GFR

Стадия	СКФ Уровень, мл/мин/1,73 м ²	Описание
C1	> 90	Оптимальная или повышенная *
C2	60-89	Незначительно сниженная *
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	< 15	Терминальная почечная недостаточность **

Примечание: * при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² для диагностики ХБП обязательным является наличие признаков повреждения почек; ** Если пациент с терминальной почечной недостаточностью получает лечение диализом, используются обозначения ХБП 5Д (т.е. диализ). Для больных с трансплантированной почкой стадия ХБП индексируется в зависимости от функции трансплантата (от C 1 до C 5), а в конце добавляется буква T.

Note: * at GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², evidence of kidney damage is mandatory for the diagnosis of CKD; ** if a patient with ESRD is receiving dialysis treatment, the designation CKD 5D (i.e. dialysis) is used. For patients with a kidney transplant, the CKD stage is indexed depending on the function of the graft (from G1 to G5), and the letter T is added at the end.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Основные заболевания почек, которые могут приводить к развитию вторичной почечной АГ
APPLICATION 3. Main kidney diseases, which can cause secondary renal hypertension

Гломерулярные	
Характеризуются, как правило, выраженной протеинурией, возможен нефротический синдром. Быстрое прогрессирование, являются ведущей причиной ТПН в популяции. Может потребоваться биопсия почки для дифференциальной диагностики	• Острый гломерулонефрит
	• Первичный хронический гломерулонефрит: экстракапиллярный (нефрит с полулуниями), IgA-нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный, фибриллярный, иммунотактоидный гломерулонефриты, фокальный сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, C1Q-нефропатия, C3-нефропатия, болезнь плотных депозитов
	• Вторичные гломерулонефриты: волчаночный нефрит, анти-БМК нефрит (синдром Гудпасчера), поражение почек при системных васкулитах – пурпуре Шенлейн-Геноха, криоглобулинемическом васкулите, микроскопическом полиангиите, гранулематозе с полиангиитом (Вегенера), эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (Чарг-Стросса), узелковым полиартериите
	• Вторичный гломерулонефрит при подостром бактериальном эндокардите, шунт-нефрит, ВИЧ-ассоциированный нефрит
	• Вторичный гломерулонефрит при паранеопластическом синдроме
	• Генетические гломерулопатии: наследственные формы нефротического синдрома, болезнь Фабри, болезнь Альпорта, синдром Nail-Patella и др.
	• Амилоидоз
	• Миеломная нефропатия
	• Поражение клубочков при моноклональной гаммапатии
	• Диабетическая нефропатия
	• Нefропатия, ассоциированная с метаболическим синдромом
Тубулоинтерстициальные	
Умеренный мочевои синдром, ранние и выраженные канальцевые нарушения. Роль семейного анамнеза (наследственные тубулопатии, поликистоз), токсических факторов, ятрогений	• Острый канальцевый некроз
	• Острый интерстициальный нефрит
	• Поражение почек при лучевой болезни
	• Хронический тубулоинтерстициальный нефрит токсического генеза: уратная нефропатия, анальгетическая нефропатия, свинцовая, кадмиевая, литиевая, аристолоховая нефропатии и др.
	• Острый пиелонефрит
	• Хронический пиелонефрит и рефлюксная болезнь почек
	• Моноклональная гаммапатия почечного значения
	• Аутоиммунные интерстициальные нефриты – при синдроме Шегрена, IgG4-ассоциированный и др.
	• Отторжение почечного трансплантата
	• Поликистозные болезни почек (аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, медуллярная губчатая почка, нефронофтизис и др.)
Сосудистые (ишемические)	
Незначительный мочевои синдром. Раннее снижение СКФ	• Атеросклеротическая ишемическая болезнь почек
	• Холестериновая эмболия сосудов почек
	• Антифосфолипидный синдром
	• Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром
	• Поражение почек при системной склеродермии
	• Преэклампсия и эклампсия

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Категории альбуминурии/протеинурии по данным разных методов определения
APPLICATION 5. Categories of albuminuria/proteinuria according to different methods of investigation

Показатель, метод определения	Категория		
	Норма или незначительно повышенная A1	Высокая A2	Очень высокая* A3
Альбуминурия:			
Суточная экскреция альбумина, мг/сут	< 30	30-300	> 300
A/Cr в разовой порции мочи, мг/г	< 30	30-300	> 300
A/Cr в разовой порции мочи, мг/ммоль	< 3	3-30	> 30
Протеинурия:			
Суточная экскреция общего белка (суточная протеинурия), мг/сут	< 150	150-500	> 500
ОБ/Кр в разовой порции мочи, мг/г	< 150	150-500	> 500
ОБ/Кр в разовой порции мочи, мг/ммоль	< 15	15-50	> 50
Тест-полоски на протеинурию	«нет» или «следы»	«следы» или «+»	«+» и более

Примечание: A/Cr – отношение концентраций альбумина и креатинина, ОБ/Кр – отношение концентраций общего белка и креатинина * – включая нефротический синдром, при котором суточная экскреция альбумина > 2200 мг/сут, A/Cr > 2200 мг/г или 220 мг/ммоль, суточная протеинурия > 3500 мг/сут, ОБ/Кр > 3500 мг/г или 350 мг/ммоль

Note: A/Cr – the ratio of albumin and creatinine concentrations, TP/Cr – the ratio of total protein and creatinine concentrations * – including nephrotic syndrome, in which 24h excretion of albumin > 2200 mg/24h, A/Cr > 2200 mg/g or 220 mg/mmol, 24h proteinuria > 3500 mg/24h, TP/Cr > 3500 mg/g or 350 mg/mmol

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Шкала KDIGO для оценки комбинированного риска ТПН и ССО у больных ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии

APPLICATION 6. KDIGO Scale for ESRD and CVR combined risk estimation in CKD patients according to the level of GFR and albuminuria

Стадии ХБП	СКФ, мл/мин/1,73 м²		Альбуминурия*		
			A1	A2	A3
			Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
			< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
C1	≥ 90	Высокая или оптимальная	Низкий**	Умеренный	Высокий
C2	60-89	Незначительно снижена	Низкий**	Умеренный	Высокий
C3a	45-59	Умеренно снижена	Умеренный	Высокий	Очень высокий
C3b	30-44	Существенно снижена	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
C4	15-29	Резко снижена	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
C5	< 15	ТПН	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: * – альбуминурия определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи; альбуминурия > 300 мг/г примерно соответствует уровню протеинурии > 0,5 г/л. СКФ – рассчитывается по формуле CKD-EPI. ** – низкий риск – т.е. как в общей популяции. При отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.

Note: * – albuminuria is defined as albumin/creatinine ratio in a casual (preferably morning) urine sample; albuminuria > 300 mg/g roughly corresponds to proteinuria > 0.5 g/L. GFR is calculated using the CKD-EPI formulas. ** – low risk – i.e. as in general population. In the absence of evidence of kidney damage, GFR categories G1 or G2 do not meet the criteria for CKD.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Клинические признаки наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ

APPENDIX 7. Clinical signs of hereditary syndromes associated with pheochromocytoma/ paraganglioma (P/PGL)

МЭН 2А	Медуллярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации
МЭН 2Б	Медуллярный рак щитовидной железы, деформации скелета, ганглионейроматоз
Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром)	Гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, карцинома почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки
Нейрофиброматоз I типа	Кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гамартумы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Egan B.M., Kjeldsen S.E., Grassi G. et al. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens.* 2019;37(6):1148-1153. doi: 10.1097/HJH.0000000000002021
- 2 Viera A.J., Neutze D.M. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1471-1478
- 3 Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens.* 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
- 4 Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31 (in Russ)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- 5 Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117(25):e510–526. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
- 6 Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):e53–e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084
- 7 Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В. и соавт. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2021;93(9):1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007. [Aksenova A.V., Sivakova O.A., Blinova N.V. et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(9):1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007
- 8 Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014 May 14;35(19):1245–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehf534
- 9 Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертензии. В кн.: *Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е.И. Чазова.* – М.: Медицина, 1992;3:196–226. [Arabidze G.G. Symptomatic arterial hypertension. In: *Diseases of the heart and blood vessels.* Ed. E.I. Chazov. – M.: Medicine, 1992;3:196–226. (in Russ)].
- 10 Lingolani O.H. Cardiovascular risks and organ damage in secondary hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Dec;48(4):657–666. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.015
- 11 Ратнер Н.А. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1974. – 415 с. [Ratner N.A. Arterial hypertension. M.: Medicine, 1974. – 415p. (in Russ)].
- 12 Чихладзе Н.М. Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 168 с. [Chikhladze N.M. Symptomatic (secondary) arterial hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: Medical Information Agency, 2018. – 168. (in Russ)]. ISBN 978-5-907098-01-5
- 13 Young W.F. Jr., Calhoun D.A., Lenders J.W.M. et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews.* 2017;38(2):103–122. doi: 10.1210/er.2017-00054
- 14 Rossi G.P., Bisogni V., Rossitto G. et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):547–560. doi: 10.1007/s40292-020-00415-9
- 15 Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):811–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
- 16 Grossman E., Messerli F.H. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1):14–22. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.024
- 17 Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. Epub 2015 Dec 24.
- 18 Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016 Apr;34(4):613–22. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881
- 19 Sundström J., Arima H., Jackson R. et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Feb 3;162(3):184–91. doi: 10.7326/M14-0773
- 20 Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens.* 2009 May;27(5):923–34. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832a6b5
- 21 Arguedas J.A., Leiva V., Wright J.M. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 17;12(12):CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub3
- 22 Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020 Jun;38(6):982–1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453
- 23 Chen T., Shao F., Chen K. et al. Time to Clinical Benefit of Intensive Blood Pressure Lowering in Patients 60 Years and Older With Hypertension: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022 Jun 1;182(6):660–667. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.1657. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 Jul 5;null.
- 24 Odden M.C., McClure L.A., Sawaya B.P. et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension.* 2016 Jan;67(1):63–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26553236
- 25 Qaseem A., Wilt T.J., Rich R. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 21;166(6):430–437. doi: 10.7326/M16-1785. Epub 2017 Jan 17. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2018 Apr 3;168(7):530–532.
- 26 Garrison S.R., Kolber M.R., Korownyk C.S. et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 8;8(8):CD011575. doi: 10.1002/14651858.CD011575.pub2
- 27 Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. 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. [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)]. doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200051
- 28 Brunström 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 Jan 1;178(1):28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015
- 29 MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J. et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 18;6(11):e006986. doi: 10.1161/JAHA.117.006986
- 30 Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V. et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(6):464–475. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8
- 31 Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. 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. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038

- 32 Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. 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*. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
- 33 Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):399-407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
- 34 Volpe M., Christian Rump L., Ammentorp B., Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012 Oct 1;32(10):649-64. doi: 10.1007/BF03261919
- 35 Liu L., Xu B., Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(3):257-263. doi: 10.1080/10641963.2016.
- 36 ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2008 Apr;358(15):1547-1559. doi: 10.1056/nejmoa0801317
- 37 Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- 38 Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017;3(28):5–22. (in Russ)].
- 39 Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1577-96. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0
- 40 van den Born B.H., Lip G.Y.H., Brguljan-Hitij J. et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Jan 1;5(1):37-46. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy032
- 41 Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):411-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02539-3
- 42 Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фомин В.В. и соавт. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Клиническая нефрология. 2015;(4):4-29. [Kutyryna I.M., Shvetsov M.YU., Fomin V.V. et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2015;(4):4-29 (In Russ)].
- 43 Ridao N., Luño J., García de Vinuesa S. et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 1:70-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457801>
- 44 Boesen E.I., Kakalij R.M. Autoimmune-Mediated Renal Disease and Hypertension. Vol 135.; 2021:2165-2196. doi: 10.1042/CS20200955
- 45 Кутырина И.М., Мартынов С.А., Швецов М.Ю. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения. *Терапевтический архив*. 2004;(9):10-15. [Kutyryna I.M., Martynov S.A., Shvetsov M.YU. Arterial hypertension in chronic glomerulonephritis: detection rate and treatment efficacy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;(9):10-15 (In Russ)].
- 46 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;Suppl (3 (1)):1-150. doi: 10.1038/ki.2013.243
- 47 Моисеев В.С., Мухин Н.А., ред. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиопротекции. Клиническая нефрология. 2014;(2):4-29. [Moiseev V.S., Mukhin N.A., ed. National guideline. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardioneuroprotection. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2014;(2):4-29 (In Russ)].
- 48 Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л., ред. Нефрология. Клинические Рекомендации. ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L., ed. Nephrology. Clinical guidelines. GEHOTAR-Media; 2016 (In Russ)].
- 49 Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F. et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(3):217-224. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.037
- 50 Мартынов С.А., Швецов М.Ю., Кутырина И.М. Нарушения суточного ритма артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив*. 2006;(1):23-27. [Martynov S.A., Shvetsov M.YU., Kutyryna I.M. Blood pressure circadian rhythm disorders in patients with chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;(1):23-27 (In Russ)].
- 51 Rahman M., Wang X., Bundy J.D. et al. Prognostic Significance of Ambulatory BP Monitoring in CKD: A Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(11):2609-2621. doi: 10.1681/ASN.2020030236
- 52 Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/JAMA.2019.14745
- 53 Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R. et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):620-640. doi: 10.1093/NDT/GFW433
- 54 Lv J., Ehteshami P., Sarnak M.J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185(11):949-957. doi: 10.1503/cmaj.121468
- 55 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;2(5):337-414.
- 56 SPRINT Research Group, Wright J.T., Williamson J.D., et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939
- 57 Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr. *Hypertension*. 2018;71(6):E13-E115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000657/DC2
- 58 Cheung A.K., Chang T.I., Cushman W.C. et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003
- 59 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1-290)
- 60 Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):244-252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12965979>
- 61 Cobb M., Pacitti D. The Importance of Sodium Restrictions in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2018;28(5):e37-e40. doi: 10.1053/j.jrn.2018.02.001
- 62 Cibulka R., Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res*. 2007;56(6):697-705. doi: 10.33549/PHSIOLRES.931128
- 63 Lee S., Kang S., Joo Y.S. et al. Smoking, Smoking Cessation, and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(1):92-98. doi: 10.1093/NTR/NTAA071
- 64 Li Y., Zhu B., Song N. et al. Alcohol consumption and its association with chronic kidney disease: Evidence from a 12-year China health and Nutrition Survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(6):1392-1401. doi: 10.1016/j.numecd.2022.02.012
- 65 Lotan Y., Daudon M., Bruyère F. et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22 Suppl 1(Suppl 1):S1-10. doi: 10.1097/MNH.0b013e328360a268
- 66 Sontrop J.M., Dixon S.N., Garg A.X. et al. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Am J Nephrol*. 2013;37(5):434-442. doi: 10.1159/000350377
- 67 Wagner S., Merkl T., Metzger M., et al. Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):730-739. doi: 10.1093/NDT/GFAB036
- 68 Ikizler T.A., Burrowes J.D., Byham-Gray L.D., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006

- 69 Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet*. 1998;352:1252-1256.
- 70 Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi: 10.1056/NEJMOA011161
- 71 Vogt L., Waanders F., Boomsma F. et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):999-1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693
- 72 Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-1181. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0
- 73 Ohno S., Ishii A., Yanagita M. et al. Calcium channel blocker in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26(3):207-215. doi: 10.1007/S10157-021-02153-1
- 74 Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H., et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154
- 75 Maione A., Navaneethan S.D., Graziano G., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2827-2847. doi: 10.1093/ndt/gfq792
- 76 Dickinson H.O., Mason J.M., Nicolson D.J., et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24(2):215-233. doi: 10.1097/01.hjh.0000199800.72563.26
- 77 Покровский А.В., Богатов Ю.П. Вазоренальная гипертензия. Гл. в кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: МедиаМедика, 2005; 95-117. [Pokrovskij A.V., Bogatov YU.P. Vasorenal hypertension. Ch. in the book: Arterial hypertension guidance. Ed. E.I. Chazova, I.E. Chazovoi. Moscow: MediaMedica, 2005; 95-117 (in Russ.)].
- 78 Шилов Е.М., Батышкин М.М. Реноваскулярная артериальная гипертензия и ишемическая болезнь почек. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М.Шиловой, А.В.Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 449-460. [Shilov E.M., Batyushkin M.M. Renovascular hypertension and ischemic kidney disease. In: Nephrology. Clinical guidelines. Ed. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskaya. M.: GEOTAR-Media, 2016; 449-460 (in Russ.)].
- 79 Мухин Н.А., Фомин В.В. Атеросклеротический стеноз почечных артерий. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. Media Medica, 2007; 248-273. [Mukhin N.A., Fomin V.V. Atherosclerotic stenosis of the renal arteries. In: Guide to atherosclerosis and coronary heart disease. Ed. E.I. Chazov, V.V. Kukharchuk, S.A. Boytsov. Media Medica, 2007; 248-273 (in Russ.)].
- 80 Herrmann S.M., Textor S.C. Renovascular Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):765-778. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.007
- 81 de Mast Q., Beutler J.J. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009 Jul;27(7):1333-40. doi: 10.1097/HJH.0b013e328329bbf4
- 82 Boutari C., Georgiou E., Sachinidis A. et al. Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):24-29. doi: 10.2174/1573402115666190416153321
- 83 Mousa A.Y., Campbell J.E., Stone P.A. et al. Short- and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg*. 2012 Feb;55(2):421-7. doi: 10.1016/j.jvs.2011.09.006
- 84 Tafur-Soto J.D., White C.J. Renal artery stenosis. *Cardiology Clinics* 2015; 33(1):59-73. doi: 10.1016/j.ccl.2014.09.006
- 85 Фомин В.В., Кутырина И.М., Швецов М.Ю. Ишемическая болезнь почек. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Гл. ред. Н.А Мухин. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – С. 377-386. [Fomin V.V., Kutyryna I.M., Shvetsov M.Yu. Ischemic kidney disease. In the book: Nephrology. National leadership. Concise edition. Ch. ed. N.A Mukhin. - M.: «GEOTAR-Media», 2014. - С. 377-386 (in Russ.)].
- 86 Jennings C.G., Houston J.G., Severn A. et al. Renal artery stenosis-when to screen, what to stent? *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Jun;16(6):416. doi: 10.1007/s11883-014-0416-2.
- 87 Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
- 88 AbuRahma A.F., Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg*. 2013 Dec;26(4):134-43. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2014.06.001
- 89 Chi Y.W., White C.J., Thornton S. et al. Ultrasound velocity criteria for renal in-stent restenosis. *J Vasc Surg*. 2009 Jul;50(1):119-23. doi: 10.1016/j.jvs.2008.12.066
- 90 Schäberle W., Leyerer L., Schierling W. et al. Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis. *Gefäßchirurgie*. 2016; 1(21):4-13. doi: 10.1007/s00772-015-0060-3
- 91 Fananapazir G., McGahan J.P., Corwin M.T. et al. Screening for Transplant Renal Artery Stenosis: Ultrasound-Based Stenosis Probability Stratification. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Nov;209(5):1064-1073. doi: 10.2214/AJR.17.17913
- 92 Tan K.T., van Beek E.J., Brown P.W. et al. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2002 Jul;57(7):617-24. doi: 10.1053/crad.2002.0941
- 93 Bley T., Francois C., Schiebler M. Non-contrast-enhanced MRA of renal artery stenosis: validation against DSA in a porcine model. *European Radiology* 2016;26(2):547-55. doi: 10.1007/s00330-015-3833-x
- 94 Weber-Mzell D. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2002;23(21):1684-1691. doi: 10.1053/ehj.2002.3314
- 95 Kim D., Porter D. H., Brown R. et al. Renal Artery Imaging: A Prospective Comparison of Intra-Arterial Digital Subtraction Angiography with Conventional Angiography. *Angiology*.1991;42(5):345-357. doi: 10.1177/000331979104200501
- 96 Safian R.D. Renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021 Mar-Apr;65:60-70. doi: 10.1016/j.pcad.2021.03.003
- 97 Klein A.J., Jaff M.R., Gray B.H. et al. SCAI appropriate use criteria for peripheral arterial interventions: An update. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Oct 1;90(4):E90-E110. doi: 10.1002/ccd.27141
- 98 Balafa O., Kalaitzidis R., Siamopoulos K.C. Optimal medical management in patients with renovascular hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Apr;13(2):71-8. doi: 10.1007/s40256-013-0011-x
- 99 Hackam D.G., Spence J.D., Garg A.X. et al. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension*. 2007 Dec;50(6):998-1003. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097345
- 100 Manakata R., Tafur-Soto J.D., White C.J. Renal Artery Stenosis in the Patient with Hypertension: Prevalence, Impact and Management. *Integr Blood Press Control*. 2020 Jun 2;13:71-82. doi: 10.2147/IBPC.S248579.
- 101 Evans K.L., Tuttle K.R., Folt D.A. et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul;9(7):1199-206. doi: 10.2215/CJN.11611113
- 102 Chrysochou C., Foley J.F., Young J.F. et al. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1403-9. doi: 10.1093/ndt/gfr496
- 103 Chen Y., Pan H., Luo G. et al. Use of percutaneous transluminal renal angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021 Jan;49(1):300060520983585. doi: 10.1177/0300060520983585
- 104 Parikh S.A., Shishehbor M.H., Gray B.H. et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Dec 1;84(7):1163-71. doi: 10.1002/ccd.25559
- 105 Mangiacapra F., Trana C., Sarno G. et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 Dec;3(6):537-42. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957704
- 106 Zeller T., Müller C., Frank U. et al. Stent angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis in patients with diabetes mellitus and nephrosclerosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 Apr;58(4):510-5. doi: 10.1002/ccd.10435

- 107 Mitchell J.A., Subramanian R., White C.J. et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement: renal fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Apr 1;69(5):685-9. doi: 10.1002/ccd.21095
- 108 Trinquart L., Mounier-Vehier C., Sapoval M. et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2010 Sep;56(3):525-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152918. Epub 2010 Jul 12.
- 109 Steuer J., Bergqvist D., Björck M. Surgical Renovascular Reconstruction for Renal Artery Stenosis and Aneurysm: Long-Term Durability and Survival. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2018; 57(4):562-568. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.014
- 110 Зотиков А.Е., Белоярцев Д.Ф. Хирургия поражений почечных артерий. Гл. в кн. Хирургия почечных сосудов. Под ред. Ревизишвили А.Ш., Покровского А.В., Зотикова А.Е. М.: Фонд «Русские Витязи», 2021; 36-48. [Zotikov A.E., Beloyartsev D.F. Surgery for lesions of the renal arteries. Ch. in book. Surgery of the renal vessels. Ed. Revishvili A.Sh., Pokrovsky A.V., Zotikova A.E. Moscow: Russian Knights Foundation, 2021; 36-48 (in Russ)].
- 111 Conlon P.J., Little M.A., Pieper K. et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 2001 Oct;60(4):1490-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00953.x
- 112 Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):607-18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
- 113 Funder J.W., Carey R.M., Mantero F. et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
- 114 Rossi G.P., Bisogni V., Bacca A.V. et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;5. doi: 10.1016/j.ijchy.2020.100029
- 115 Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C. et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1045-50. doi: 10.1210/jc.2003-031337
- 116 Meng Z., Zhou L., Dai Z. et al. The Quality of Clinical Practice Guidelines and Consensus on the Management of Primary Aldosteronism: A Critical Appraisal. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:136. doi: 10.3389/fmed.2020.00136
- 117 Young W.F. Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019;285(2):126-148. doi: 10.1111/joim.12831
- 118 Mulatero P., Monticone S., Deinum J. et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020 Oct;38(10):1919-1928. doi: 10.1097/HJH.0000000000002510.
- 119 Mosso L., Carvajal C., González A. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42(2):161-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11
- 120 Douma S., Petidis K., Doumas M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008 Jun 7;371(9628):1921-6. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X. Erratum in: *Lancet.* 2008 Dec 13;372(9655):2022.
- 121 Schmiemann G., Gebhardt K., Hummers-Pradier E. et al. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:98-103. doi: 10.3122/jabfm.2012.01.110099
- 122 Чихладзе Н.М. Первичный гиперальдостеронизм как возможная причина резистентного течения артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 20–23. [Chikhladze N.M. Primary hyperaldosteronism as a possible cause of resistant arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2020; 17 (4): 20–23. (In Russ.)] doi: 10.26442/2075082X.2020.4.200338
- 123 Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293-300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059
- 124 Woo K., Waisman J., Melamed J. et al. Primary aldosteronism caused by unilateral adrenal hyperplasia. *Rev Urol.* 2000 Spring;2(2):100-4.
- 125 Goh B.K., Tan Y.H., Chang K.T. et al. Primary hyperaldosteronism secondary to unilateral adrenal hyperplasia: an unusual cause of surgically correctable hypertension. A review of 30 cases. *World J Surg.* 2007;31(1):72-79. doi: 10.1007/s00268-005-0594-8
- 126 Zennaro M.C., Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(3):214-9. doi: 10.1016/j.ando.2016.02.00
- 127 Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. – М.: Медицина, 1984. 136 с. [Shkhvatsabaia I.K., Chikhladze N.M. Giper'al'dosteronizm i arterial'naia gipertoniiia. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian)].
- 128 Baguet J.P., Steichen O., Mounier-Véhier C. et al. SFE/SFHTA/ AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(3):187-91. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.006
- 129 Amar L., Plouin P.F., Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:9. doi: 10.1186/1750-1172-5-9
- 130 Чихладзе Н.М. Характер течения артериальной гипертензии при низкорениновом гиперальдостеронизме. Системные гипертензии. 2019;16(4):22–26. [Chikhladze N.M. The nature of the course of arterial hypertension in low-renin hyperaldosteronism. *Systemic Hypertension.* 2019; 16 (4): 22–26 (In Russ)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190574
- 131 Brown J.M., Robinson-Cohen C., Luque-Fernandez M.A. et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017;167(9):630-641. doi: 10.7326/M17-0882
- 132 Monticone S., D'Ascenzo F., Moretti C. et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41-50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4
- 133 Pan C.T., Tsai C.H., Chen Z.W. et al. Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2020;52(6):357-365. doi: 10.1055/a-1141-5989
- 134 Чихладзе Н.М. Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга. Терапевтический архив. 2022;94(1):107–113. [Chikhladze N.M. Primary hyperaldosteronism: indications for screening. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(1):107–113 (In Russ)]. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201324
- 135 Monticone S., Burrello J., Tizzani D. et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-20. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052
- 136 Ganguly A., Dowdy A.J., Luetscher J.A. et al. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973. Vol. 36. N 2. P. 401-4.
- 137 Teresa Fuss C., Brohm K., Fassnacht M. et al. Reassessment of Postural Stimulation Testing as a Simple Tool to Identify a Subgroup of Patients With Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 18;107(2):e865-e873. doi: 10.1210/clinem/dgab611
- 138 Mulatero P., Sechi L.A., Williams T.A. et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(10):1929-1936. doi: 10.1097/HJH.0000000000002520
- 139 Williams T.A., Lenders J.W.M., Mulatero P. et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-699. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3
- 140 Karagiannis A., Tziomalos K., Kakafika A.I. et al. Medical treatment as an alternative to adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(3):693-700. doi: 10.1677/ERC-08-0094
- 141 Sechi L.A., Colussi G.L., Novello M. et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Clinical Outcomes in Primary Aldosteronism: As Good as Surgery? *Horm Metab Res.* 2015;47(13):1000-1006. doi: 10.1055/s-0035-1565128
- 142 Чихладзе Н.М., Фаворова О.О., Чазова И.Е. Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. Терапевтический архив. 2018;90(9):115-22. [Chikhladze N.M., Favorova O.O., Chazova I.E. Family hyperaldosteronism type I: a clinical case and review of literature. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;90(9):115-22 (in Russ)]. doi: 10.26442/terarkh2018909115-122
- 143 Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и соавт. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы Эндокринологии. 2015; 61(2):

- 55–77. [Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya J.E. et al. Russian federal clinical guidelines for Cushing's disease. clinic, diagnostics, differential diagnostics, methods of treatment Problems of endocrinology 2015; 61(2):55–77 (In Russ)]. doi: 10.14341/proderalbl201561255-77
- 144 Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
- 145 Feelders R., Sharma S., Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP* 2015; 281. doi: 10.2147/CLEPS44336
- 146 Марова Е.И., Беляя Ж.Е., Малыгина А.А. и соавт. Болезнь Иценко-Кушинга (учебное пособие). – М.: ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, 2021. – 40 с. [Marova E.I., Belaya J.E. Malyigina A.A. et al. Itsenko-Cushing's disease (textbook). – М.: FGBU «NMITs Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia (In Russ)].
- 147 Lindholm J., Juul S., Jørgensen J.O.L. et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(1):117–123. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093
- 148 Etxabe J., Vazquez J.A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994;40(4):479–484. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x
- 149 Broder M.S., Neary M.P., Chang E. et al. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary* 2015;18(3):283–289. doi: 10.1007/s11102-014-0569-6
- 150 Trifanescu R., Carsote M., Caragheorgheopol A. et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients. *Maedica (Bucur)*. 2013;8(2):108–115.
- 151 Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(3):193–202. doi: 10.1291/hypres.27.193
- 152 Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В. и соавт. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и Метаболизм. – 2013(1). – 29–34. [Belaya J.E., Rozhinskaya L.Y., Dragunova N.V. et al. Metabolic complications of endogenous hypercortisolism. Selection of patients for screening. *Obesity and Metabolism*. – 2013(1). – 29–34 (In Russ)].
- 153 Valassi E., Santos A., Yaneva M. et al. ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep;165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272
- 154 Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное Руководство. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. National Guide. 2nd ed. – М.: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ)].
- 155 Беляя Ж.Е., Малыгина А.А., Гребенникова Т.А. и соавт. Диагностические возможности исследования кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном. Ожирение и метаболизм. 2020;17(1):13–21. [Belaya J.E., Malyigina A.A., Grebennikova T.A., Iljin A.V. et al. Diagnostic possibilities salivary cortisol during a night test with 1 mg dexamethasone. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):13–21 (In Russ)]. doi: 10.14341/omet10117
- 156 Беляя Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и соавт. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2011;27(2):56–63. [Belaya J.E., Iljin A.V. Melnichenko G.A. et al. Automatic electrochemiluminescent method for the determination of cortisol in saliva for the diagnosis of endogenous hypercortisolism among obese patients. *Obesity and metabolism*. 2011;27(2):56–63 (In Russ)].
- 157 Sereg M., Töke J., Patócs A. et al. Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome. *Steroids* 2011;76(1–2):38–42. doi: 10.1016/j.steroids.2010.08.007
- 158 Hong A.R., Kim J.H., Hong E.S. et al. Limited Diagnostic Utility of Plasma Adrenocorticotrophic Hormone for Differentiation between Adrenal Cushing Syndrome and Cushing Disease. *Endocrinol Metab* 2015;30(3):297. doi: 10.3803/EnM.2015.30.3.297
- 159 Liu Z., Zhang X., Wang Z. et al. High positive predictive value of the combined pituitary dynamic enhanced MRI and high-dose dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's disease bypassing bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Sci Rep* 2020;10(1):14694. doi: 10.1038/s41598-020-71628-0
- 160 Pinelli S., Barbot M., Scaroni C. et al. Second-Line Tests in the Diagnosis of Adrenocorticotrophic Hormone-Dependent Hypercortisolism. *Ann Lab Med* 2021;41(6):521–531. doi: 10.3343/alm.2021.41.6.521
- 161 Colao A., Petersenn S., Newell-Price J. et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med*.2012;366(10):914–924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743
- 162 Barbot M., Ceccato F., Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 21;10:321. doi: 10.3389/fendo.2019.00321
- 163 Isidori A.M., Graziadio C., Paragliola R.M. et al, ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens*. 2015 Jan;33(1):44–60. doi: 10.1097/HJH.0000000000000415
- 164 Cicala M.V., Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:44–9. doi: 10.1159/000314315
- 165 Ritzel K., Beuschlein F., Mickisch A., Osswald A. et al. Outcome of Bilateral Adrenalectomy in et al Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(10): 3939–3948. doi: 10.1210/jc.2013-1470
- 166 Lenders J.W.M., Duh Q.-Y., Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498
- 167 Lenders J.W.M., Kerstens M.N., Amar L., et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(8):1443–1456. doi: 10.1097/HJH.0000000000002438
- 168 Calissendorff J., Juhlin C.C., Bancos I. et al. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 12;14(4):917. doi: 10.3390/cancers14040917
- 169 Falhammar H., Kjellman M., Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect*. 2018;7(1):186–192. doi: 10.1530/EC-17-0321
- 170 Ebbehøj A., Stochholm K., Jacobsen S.F. et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021;106:e2251–e2261. doi: 10.1210/clinem/dgaa965
- 171 Mete O., Asa S.L., Gill A.J. et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):90–114. doi: 10.1007/s12022-022-09704-6
- 172 Garcia-Carbonero R., Matute Teresa F., Mercader-Cidoncha E. et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol*. 2021 Oct;23(10):1995–2019. doi: 10.1007/s12094-021-02622-9
- 173 Fishbein L., Del Rivero J., Else T. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Pancreas*. 2021;50(4):469–493. doi: 10.1097/MPA.0000000000001792
- 174 Zuber S.M., Kantorovich V., Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Jun;40(2):295–311, vii. doi: 10.1016/j.ecl.2011.02.002
- 175 Bravo E.L., Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003;24(4):539–553. doi: 10.1210/er.2002-0013
- 176 Geroula A., Deutschbein T., Langton K. et al. (2019). Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *European Journal of Endocrinology*, 181(4):409–420. doi: 10.1530/EJE-19-0159
- 177 Мохорт Т.В., Велевевич Е.И., Мохорт Е.Г. (2016). Феохромоцитома: современные подходы к диагностике и лечению. Медицинские новости. 2016;(4):3–10. [Mokhort T.V., Velesevic E.I., Mokhort E.G. Pheochromocytoma: new approaches to diagnosis and management, *Meditsinskie novosti*. 2016;(4):3–10 (In Russ)].
- 178 Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al.; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun 24;117(25):e510–26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
- 179 Y-Hassan S., Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med*. 2020 Jul 30;9(8):2435. doi: 10.3390/jcm9082435

- 180 Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома. Проблемы эндокринологии. 2010; 56 (1), 63-71. [Bel'tsevlch D.G., Troshina E.A., Iukina M.I. Pheochromocytoma. Problems of Endocrinology. 2010;56(1):63-71. (In Russ)]. doi: 10.14341/probl201056163-71
- 181 Zelinka T., Pacák K., Widimský J. Jr. Characteristics of blood pressure in pheochromocytoma. Ann N Y Acad Sci. 2006 Aug;1073:86-93. doi: 10.1196/annals.1353.009
- 182 Falhammar H., Kjellman M., Calissendorff J. Treatment and outcomes in pheochromocytomas and paragangliomas: a study of 110 cases from a single center. Endocrine. 2018;62(3):566-575. doi: 10.1007/s12020-018-1734-x
- 183 Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и соавт. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/паранганглиомы. Эндокринная хирургия. 2015;9(3):15-33. [Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Bel'tsevlch D.G., et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocrine Surgery. 2015;9(3):15-33 (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg2015315-33
- 184 Antonio K., Valdez M.M.N., Mercado-Asis L., et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. Gland Surg. 2020 Feb;9(1):105-123. doi: 10.21037/gs.2019.10.25
- 185 Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Наследственные синдромы, ассоциированные с феохромоцитомой. Часть 1. Терапевтический архив. 2015;87(9):102-105. [Iukina M.Iu., Troshina E.A., Bel'tsevlch D.G. Hereditary pheochromocytoma-associated syndromes. Part 1. Terapevticheskii Arkhiv. 2015;87(9):102-105. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015879102-105
- 186 Plouin P.F., Amar L., Dekkers O.M., et al. Guideline Working Group European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur. J. Endocrinol. 2016;174:G1-G10. doi: 10.1530/EJE-16-0033
- 187 Weismann D., Liu D., Bergen T., et al. Hypertension and hypertensive cardiomyopathy in patients with a relapse-free history of phaeochromocytoma. Clin. Endocrinol. 2015;82(2):188-196. doi: 10.1111/cen.12536
- 188 Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and American association of clinical endocrinologists. Endocr. pract. 2011;17(3):456-520. doi: 10.4158/ep.17.3.456
- 189 Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229
- 190 Российская ассоциация эндокринологов. Национальные рекомендации: Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. М.; 2014. [Russian Association of Endocrinologists. National recommendations: Thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, Graves-Basedow disease), nodular/multinodular goiter. М.; 2014 (in Russ.)].
- 191 William F. Young Jr., Calhoun D.A. et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews. 2017;3(2):103-122. doi: 10.1210/er.2017-00054
- 192 Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2372-2382. doi: 10.1210/jc.2013-4184
- 193 Sohn S.Y., Lee E., Lee M.K. et al. The association of overt and subclinical hyperthyroidism with the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: meta-analysis and systematic review of cohort studies. Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35(4):786-800. doi: 10.3803/EnM.2020.728
- 194 Berta E., Lengyel I., Halmi S. et al. Hypertension in Thyroid Disorders. Front. Endocrinol. 2019;10:482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482
- 195 Kahaly G.J., Olivo P.D. Graves' disease. N Engl J Med. 2017;376(2):184. doi: 10.1056/NEJMc1614624
- 196 Tozzoli R., Bagnasco M., Giavarina D. et al. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods: systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2012;12(2):107-113. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.003
- 197 Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedus L. The American Thyroid Association/ American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. Thyroid. 2011;21(6):585-591. doi: 10.1089/thy.2011.2106.ed3
- 198 Collet T.H., Gussekloo J., Bauer D.C. et al. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Arch Intern Med. 2012;172(10):799-809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402
- 199 Bartalena L., Burch H.B., Burman K.D. et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. Clin Endocrinol. 2016;84(1):115-120. doi: 10.1111/cen.12688
- 200 Чазова И.Е., Голицын С.П., Жернакова Ю.В. и соавт. Ведение пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Системные гипертензии. 2021;18(3):105-128. [Chazova I.E., Golitsyn S.P., Zhernakova Ju.V. et al. Management of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. Systemic Hypertension. 2021;18(3):105-128 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2021.3.201077
- 201 Corvilain B., Hamy A., Brunaud L. et al. Treatment of adult Graves' disease. Ann Endocrinol (Paris) (2018). doi: 10.1016/j.ando.2018.08.003
- 202 Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedus L. et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018;7:167-186. doi: 10.1159/000490384
- 203 Brito J.P., Schilz S., Singh Ospina N. et al. Antithyroid drugs - the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. Thyroid. 2016;26(8):1144-1145. doi: 10.1089/thy.2016.0222
- 204 Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S. et al. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2015;4(3):149-163. doi: 10.1159/000438750
- 205 Tagami T., Yambe Y., Tanaka T. et al. BBGD Study Group. Short-term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. Intern Med. 2012;51(17):2285-2290. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7302
- 206 Satoh T., Isozaki O., Suzuki A. et al. 2016 guidelines for the management of thyroid storm from the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (first edition). Endocr J. 2016;63:1025-1064. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0336
- 207 Isozaki O., Satoh T., Wakino S. et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: the taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. Clin Endocrinol. 2016;84:912-918. doi: 10.1111/cen.12949
- 208 Meyerovitch J., Rotman-Pikielny P., Sherf M. et al. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. Arch Intern Med. 2007;167(14):1533-8. doi: 10.1001/archinte.167.14.1533
- 209 Persani L., Cangiano B., Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. Endocr Connect. 2019;8(2):44-54. doi: 10.1530/EC-18-0515
- 210 Mazza A., Beltramello G., Armigliato M. et al. Arterial hypertension and thyroid disorders: What is important to know in clinical practice? Ann Endocrinol. 2011;72:296-303. doi: 10.1016/j.ando.2011.05.004
- 211 Piantanida E., Gallo D., Veronesi G. et al. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study. J Endocrinol Invest. 2016;39(10):1131-1138. doi: 10.1007/s40618-016-0488-7
- 212 Surks M.I., Ortiz E., Daniels G. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. Jama. 2004;291(2):228-238. doi: 10.1001/jama.291.2.228
- 213 Raber W., Gessl A., Nowotny P. et al. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. Thyroid. 2002; 12(8):725-731. doi: 10.1089/105072502760258712
- 214 McAninch E.A., Rajan K.B., Miller C.H. et al. Systemic thyroid hormone status during levothyroxine therapy in hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(12):4533-4542. doi: 10.1210/jc.2018-01361
- 215 Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014 Dec;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028
- 216 Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). М.: ИРИС, 2002. [Pokrovskij A.V., Zotikov A.E., Yudin V.I. Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease). М.: IRIS, 2002 (in Russ.)].

- 217 Arnaud L., Haroche J., Limal N. et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine* (Baltimore). 2010;89(1):1-17. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c8a0a3
- 218 Saadoun D., Bura-Riviere A., Comarmond C. et al. French recommendations for the management of Takayasu's arteritis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jul 21;16(Suppl 3):311. doi: 10.1186/s13023-021-01922-1
- 219 Mammeri A., Guermaz R., Hatiri A. et al. L'hypertension artérielle au cours de la maladie de Takayasu: à propos d'une série monocentrique de 279 patients [Hypertension during Takayasu's disease: An Algerian single center experience of 279 patients]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017;66(3):154-158. doi: 10.1016/j.ancard.2017.04.006
- 220 Чихладзе, Н. М., Сивакова, О. А., Чазова, И. Е. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при неспецифическом аортоартериите. Системные гипертензии. 2008;5(4):22-24. [Chikhladze, N. M., Sivakova, O. A., Chazova, I. E. Clinical manifestations of damage of cardiovascular system in Takayasu arteritis Systemic Hypertension. 2008;5(4):22-24 (in Russ)]. doi: 10.26442/SG28828
- 221 Ham S.W., Kumar S.R., Rowe V.L. et al. Disease progression after initial surgical intervention for Takayasu arteritis. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1345-1351. doi: 10.1016/j.jvs.2011.04.044
- 222 Чихладзе Н.М. Артериальная гипертензия у больных неспецифическим аортоартериитом. Системные гипертензии. 2018;15(2):43-48. [Chikhladze N.M. Arterial hypertension in patients with non-specific aortoarteritis. Systemic Hypertension. 2018;15(2):43-48 (in Russ)]. doi: 10.26442/2075-082X.2018.2.43-48.
- 223 Ying S., Sifan W., Yujiao W. et al. Clinical characteristics, imaging phenotypes and events free survival in Takayasu arteritis patients with hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):196. Published 2021 Jul 21. doi: 10.1186/s13075-021-02579-8
- 224 Арабидзе Г.Г., Абугова С.П., Матвеева Л.С. и соавт. Клинические аспекты болезни Такаюсу (215 наблюдений). Терапевт. Архив. 1980;5:124-129. [Arabidze G.G., Abugova S.P., Matveeva L.S. et al. Clinical aspects of Takayasu's disease (215 cases). *Terapevt. Arhiv*. 1980;5:124-129 (in Russ)].
- 225 Maksimowicz-McKinnon K., Clark T.M., Hoffman G.S. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):1000-1009. doi:10.1002/art.22404
- 226 Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
- 227 Maz M., Chung S.A., Abril A. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1349-1365. doi: 10.1002/art.41774
- 228 Águeda A.F., Monti S., Luqmani R.A. et al. Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open* 2019;5:e001020. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001020
- 229 Сторжаков Г.И. Артериальные гипертензии при пороках сердца и аорты. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. – М.: Медиа Медика, 2005. – С. 1. [Storzakov G.I. Arterial hypertension in heart and aorta defects. In: *Guide to Arterial Hypertension*. Ed. E.I. Chazova, I.E. Chazovoi. – M.: Media Medica, 2005. – S. 1 (in Russ)].
- 230 Клинические рекомендации. Коарктация аорты. МЗ РФ, 2020
- 231 Бураковский В.И. и соавт. Врожденные пороки сердца. В кн.: Сердечно-сосудистая хирургия. Под ред. Бураковского В.И. и Бокерии Л.А. – М.: Медицина. 1996. – С. 299-312. [Burakovskiy V.I. et al. Congenital heart disease. In: *Cardiovascular Surgery*. Ed. Burakovskiy V.I., Bokeria L.A. – M.: Medicine. 1996. – p. 299-312 (in Russ)].
- 232 Покровский А.В. Коарктация аорты. В кн.: Заболевания аорты и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – С. 269-302. [Pokrovskiy A.V. Coarctation of the aorta. In: *Diseases of the aorta and its branches*. – M.: Medicine, 1979. – p. 269-302 (in Russ)].
- 233 Hemels M.E., Hoendermis E.S., van Melle J.P. et al. Therapy refractory hypertension in adults: aortic coarctation has to be ruled out. *Neth Heart J*. 2011 Mar;19(3):107-111. doi: 10.1007/s12471-011-0074-8
- 234 Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 41, 1 November 2014, Pages 2873–2926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281
- 235 Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A. et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e698–e800. doi: 10.1161/CIR.0000000000000603
- 236 Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine [published correction appears in *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):e410]. *Circulation*. 2010;121(13):e266–e369. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e
- 237 Ильин А.С., Теплов П.В., Сакович В.А. Коарктация аорты как патология сердечно-сосудистой системы. Наши возможности в хирургии. Сибирское медицинское обозрение. 2018;(3): 24-33. [Ilin A.S., Teplov P.V., Sakovich V.A. Aorta coarctation as a pathology of cardiovascular system. Our potential in surgery. *Siberian Medical Review*. 2018;(3): 24-33 (in Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2018-3-24-33
- 238 Vohra H.A., Adamson L., Haw M.P. Does surgical correction of coarctation of the aorta in adults reduce established hypertension? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(1):123-127. doi:10.1510/icvts.2008.185736
- 239 Bhat M.A., Neelakandhan K.S., Unnikrishnan M. et al. Fate of hypertension after repair of coarctation of the aorta in adults. *Br J Surg*. 2001;88(4):536-538. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01745.x
- 240 Torok R.D., Campbell M.J., Fleming G.A. et al. Coarctation of the aorta: Management from infancy to adulthood. *World J Cardiol*. 2015;7(11):765-775. doi: 10.4330/wjcv.7.i11.765
- 241 Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al.; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012 Apr;30(4):633-46. doi: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b
- 242 Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970
- 243 Young T., Palta M., Dempsey J. et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WJL*. 2009 Aug;108(5):246-9.
- 244 Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:687–98. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5
- 245 Lindberg E., Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev*. 2000 Oct;4(5):411-33. doi: 10.1053/smr.2000.0118
- 246 Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Галицин П.В. и др. Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога. Системные гипертензии. 2014;11(4):26-30. [Aksenova A.V., Elfimova E.M., Galitsin P.V. et al. Role of the Pulse Oximetry in the cardiologist's practice. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):26–30 (in Russ.)].
- 247 Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и соавт. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Рос кардиол журн*. 2018;6:152–158. [Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Filchenko I.A. et al. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF study. *Russ. J. Cardiol*. 2018;6:152–158 (In Russ.)].
- 248 Khokhrina A., Andreeva E., Degryse J.M. The prevalence of sleep-disordered breathing in Northwest Russia: The ARKHSleep study. *Chron Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;17:1479973120928103. doi: 10.1177/1479973120928103
- 249 Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36. doi: 10.1001/jama.283.14.1829. Erratum in: *JAMA* 2002 Oct 23-30;288(16):1985.
- 250 Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84. doi: 10.1056/NEJM200005113421901

- 251 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000 Feb 19;320(7233):479-82. doi: 10.1136/bmj.320.7233.479.
- 252 Tokunou T, Ando S.I. Recent advances in the management of secondary hypertension-obstructive sleep apnea. *Hypertens Res*. 2020 Dec;43(12):1338-1343. doi: 10.1038/s41440-020-0494-1
- 253 Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999 Aug 1;22(5):667-89.
- 254 Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506
- 255 Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):686-717. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.002
- 256 Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993 Jan;103(1):30-6. doi: 10.1378/chest.103.1.30
- 257 Jordan A.S., McSharry D.G., Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5
- 258 Giles T.L., Lasserson T.J., Smith B.J. et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD001106. doi: 10.1002/14651858.CD001106.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001106.
- 259 Walia H.K., Thompson N.R., Pascoe M. et al. Effect of Positive Airway Pressure Therapy on Drowsy Driving in a Large Clinic-Based Obstructive Sleep Apnea Cohort. *J Clin Sleep Med*. 2019 Nov 15;15(11):1613-1620. doi: 10.5664/jcsm.8024
- 260 US Preventive Services Task Force. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(19):1945–1950. doi: 10.1001/jama.2022.20304
- 261 Liu L., Cao Q., Guo Z. et al. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Feb;18(2):153-8. doi: 10.1111/jch.12639
- 262 Montesi S.B., Edwards B.A., Malhotra A. et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):587-96. doi: 10.5664/jcsm.2170
- 263 Litvin A.Y., Sukmarova Z.N., Elfimova E.M. et al. Effects of CPAP on «vascular» risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229-235. doi: 10.2147/VHRM.S40231
- 264 Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019 Feb 15;15(2):335-343. doi: 10.5664/jcsm.7640
- 265 Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr., et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
- 266 Grossman A., Messerli F.H., Grossman E. Drug induced hypertension--An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763(Pt A):15-22. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.027
- 267 Lovell A.R., Ernst M.E. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017 May;19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z. PMID: 28451850.
- 268 Aronow W.S. Drug-induced causes of secondary hypertension. *Ann Transl Med*. 2017 Sep;5(17):349. doi: 10.21037/atm.2017.06.16



*Нагаева Г.А.¹, Журалиев М.Ж.¹, Юлдошев Н.П.², Ли В.Н.¹, Олимов Х.А.¹

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА – С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹СП ООО многопрофильный медицинский центр «Ezgu Niyat», Ул. Алмазар, 4, г. Ташкент 100027, Узбекистан;

²AKFA MEDLINE ООО, ул. Кичик Халка Йули, 5 А, г. Ташкент 100211, Узбекистан

***Ответственный автор:** Нагаева Гульнора Анваровна, к.м.н., врач-кардиолог, СП ООО многопрофильный медицинский центр «Ezgu Niyat», ул. Алмазар, 4, г. Ташкент 100027, Узбекистан, e-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8643-0201

Журалиев Музаффар Журалиевич, руководитель отделения ангиографии и кардиологии, рентгенэндоваскулярный хирург, СП ООО многопрофильный медицинский центр «Ezgu Niyat», Ул. Алмазар, 4, г. Ташкент 100027, Узбекистан

Юлдошев Набижон Пиримович, д.м.н., руководитель отдела рентгенэндоваскулярной хирургии, AKFA MEDLINE ООО, ул. Кичик Халка Йули, 5 А, г. Ташкент 100211, Узбекистан

Ли Василий Никитович, главный врач, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, СП ООО многопрофильный медицинский центр «Ezgu Niyat», Ул. Алмазар, 4, г. Ташкент 100027, Узбекистан

Олимов Хасан Акмалевич, рентгенэндоваскулярный хирург, СП ООО многопрофильный медицинский центр «Ezgu Niyat», Ул. Алмазар, 4, г. Ташкент 100027, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнительный анализ клинико-лабораторных и ангиографических показателей у больных ИБС в зависимости от уровня индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы: обследован 71 больной ИБС. Всем проведены общеклинические лабораторно-функциональные исследования и коронароангиография со стентированием коронарных артерий. В зависимости от уровня ИМТ были выделены 2 группы больных: 1 гр. – 36 больных с ИМТ < 30 кг/м² и 2 гр. – 35 больных с ИМТ ≥ 30 кг/м².

Результаты: увеличение уровня ИМТ ассоциировалось с молодым возрастом и женским полом, но меньшим количеством острых форм ИБС. Уровень ИМТ ≥ 30 кг/м² характеризовался большей коморбидностью, при этом из сопутствующих патологий чаще отмечались АГ; СД; заболевания ГДЗ (p<0,05); ХОБЛ и перенесенный в анамнезе Covid-19. Кроме того, среди больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² частота встречаемости сложных желудочковых нарушений ритма сердца была в 4 раза выше, чем у больных с ИМТ < 30 кг/м². У больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² среднее количество принимаемых в сутки медикаментов было на 0,8 меньше, чем в группе сравнения. Наиболее часто принимаемыми группами ЛП (помимо БАБ и АСК-препаратов) среди больных 2 группы оказались: АК; сартаны и гипогликемические ЛП, а среди больных 1 группы – иАПФ; статины;

тиенопиридины и антиаритмики. 8,5% обследованных оказались не приверженными к медикаментозному лечению, при этом среди больных 1 группы – 13,9% и из 2 группы – 2,8% пациентов. Повышение уровня ИМТ по данным ЭКГ характеризовалось увеличением ЧСС и большей предрасположенностью к желудочковой аритмии, а по данным ЭхоКГ – утолщением стенок ЛЖ и снижением его систолической функции. Ангиографически большие значения ИМТ не явились критерием сложности сосудистых поражений. Тем не менее, длина атеросклеротического поражения у больных 2 группы была больше, чем у лиц в 1 группе (p>0,05). У больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² сравнительно чаще регистрировались поражения дистальных сегментов основных венечных артерий, при этом в бассейне ПНА превалировал стеноз типа В (60,0%), а в бассейне ПКА – стенозы типа А (31,6%) и типа В (47,4%).

Заключение: в вопросах по оценке взаимосвязи избыточного веса с сердечно-сосудистой патологией еще много спорных моментов. Тем не менее, значимость показателя ИМТ имеет свои прерогативы в этом направлении, особенно в первичном звене здравоохранения при первом контакте с больным.

Ключевые слова: индекс массы тела, ишемическая болезнь сердца, коронарография, приверженность к лечению, коморбидность.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи. Нет.

✉ NAGAEVA.GULNORA@MAIL.RU

Для цитирования: Нагаева Г.А., Журалиев М.Ж., Юлдошев Н.П., Ли В.Н., Олимов Х.А. Индекс массы тела – с позиции оценки состояния больных ишемической болезнью сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1): 66-76.
<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-66-76>

Рукопись получена: 24.02.2022 | **Рецензия получена:** 29.09.2022 | **Принята к публикации:** 09.01.2023

© Нагаева Г.А., Журалиев М.Ж., Юлдошев Н.П., Ли В.Н., Олимов Х.А.

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Gulnora A. Nagaeva¹, Muzaffar Zh. Zhuraliev¹, Nabizhon P. Yuldoshev²,
Vasily N. Li¹, Khasan A. Olimov¹

BODY MASS INDEX – FROM THE POSITION OF ASSESSMENT OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

¹JV LLC MULTIDISCIPLINARY MEDICAL CENTER «EZGU NIYAT», ALMAZAR ST., 4, TASHKENT 100027, UZBEKISTAN;

²AKFA MEDLINE LLC, ST. KICHIK HALKA YULI, 5 A, TASHKENT 100211, UZBEKISTAN

*Corresponding author: Gulnora A. Nagaeva, Cand. of Sci. (Med.), cardiologist, JV LLC Multidisciplinary Medical Center «Ezgu Niyat», Almazar St., 4, Tashkent 100027, Uzbekistan, e-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8643-0201

Muzaffar Zh. Zhuraliev, Head of the department. Angiography and cardiology, X-ray endovascular surgeon, JV LLC Multidisciplinary Medical Center «Ezgu Niyat», Almazar St., 4, Tashkent 100027, Uzbekistan

Nabizhon P. Yuldoshev, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department X-ray endovascular surgery, AKFA MEDLINE LLC, st. Kichik Halka Yuli, 5 A, Tashkent 100211, Uzbekistan

Vasily N. Li, Chief Physician and Head of the department of Resuscitation and Intensive Care, JV LLC Multidisciplinary Medical Center «Ezgu Niyat», Almazar St., 4, Tashkent 100027, Uzbekistan

Khasan A. Olimov, X-ray endovascular surgeon, JV LLC Multidisciplinary Medical Center «Ezgu Niyat», Almazar St., 4, Tashkent 100027, Uzbekistan

SUMMARY

Purpose: comparative analysis of clinical, laboratory and angiographic parameters in patients with coronary artery disease, depending on the level of body mass index (BMI).

Material and Methods: 71 patients with coronary artery disease were examined. All underwent general clinical laboratory functional studies and coronary angiography with stenting of the coronary arteries. Depending on the level of BMI, 2 groups of patients were identified: 1 gr. – 36 patients with BMI < 30 kg/m² and 2 gr. – 35 patients with BMI ≥ 30 kg/m².

Results: an increase in BMI was associated with young age and female sex, but fewer acute forms of coronary artery disease. The level of BMI ≥ 30 kg/m² was characterized by greater comorbidity, with AH being more frequent among comorbidities; diabetes; diseases of the gastroduodenal zone GDZ ($p < 0,05$); COPD and past history of Covid-19. In addition, among patients with a BMI ≥ 30 kg/m², the incidence of complex ventricular cardiac arrhythmias was 4 times higher than in patients with a BMI < 30 kg/m². In patients with BMI ≥ 30 kg/m², the average amount of medications taken per day was 0,8 less than in the comparison group. The most frequently taken groups of drugs (in addition to BAB and ASA drugs) among patients in group 2 were: calcium antagonists AK; sartans and hypoglycemic drugs, and among patients of group 1 – ACE inhibitors; statins; thienopyridines and

antiarrhythmics. 8,5% of the surveyed were NOT adherent to drug treatment, while among patients in group 1 – 13,9% and in group 2 – 2,8% of respondents. An increase in BMI according to ECG data was characterized by an increase in heart rate and a greater predisposition to ventricular arrhythmia, and according to echocardiography, by a thickening of the LV walls and a decrease in its systolic function. Angiographically, higher BMI values were not a criterion for the complexity of vascular lesions. Nevertheless, the length of the atherosclerotic lesion in the respondents in group 2 was greater than in group 1 ($p > 0,05$). In patients with BMI ≥ 30 kg/m², lesions of the distal segments of the main coronary arteries were recorded comparatively more often, with type B stenosis prevailing in the PNA basin (60,0%); in the RCA basin – type A (31,6%) and type B (47,4%) stenoses.

Conclusion: there are still many controversial points in the assessment of the relationship between excess weight and cardiovascular pathology. Nevertheless, the significance of the BMI indicator has its prerogatives in this direction, especially in primary health care at the first contact with a patient.

Key words: body mass index, coronary heart disease, coronary angiography, adherence to treatment, 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.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

Funding for the article. None.

✉ NAGAEVA.GULNORA@MAIL.RU

For citation: Gulnora A. Nagaeva, Muzaffar Zh. Zhuraliev, Nabizhon P. Yuldoshev, Vasily N. Li, Khasan A. Olimov. Body mass index – from the position of assessment of the condition of patients with ischemic heart disease. Eurasian heart journal. 2023;(1): 66-76 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-66-76>

Received: 24.02.2022 | **Revision Received:** 29.09.2022 | **Accepted:** 09.01.2023

© Gulnora A. Nagaeva, Muzaffar Zh. Zhuraliev, Nabizhon P. Yuldoshev, Vasily N. Li, Khasan A. Olimov

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Крупные эпидемиологические исследования прошлого века продемонстрировали, что такие тяжелые заболевания, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются последствием избыточного веса [1–4]. В исследовании Dudina A. и соавт. (2011 г.), по данным анализа 12 когортных европейских трайлов было показано, что повышение ИМТ на каждые пять единиц коррелировало с ростом сердечно-сосудистой смертности у мужчин – на 34% и у женщин – на 29% [5]. Однако по данным Degoulet P. (1982 г.) у больных, находящихся на гемодиализе, было показано, что ожирение не ухудшает прогноз выживаемости [6]. Эти данные имели подтверждение в американском исследовании Kalantar-Zadeh (1999 г.), который установил, что на каждую единицу повышения ИМТ более 27,5 кг/м² риск смертности снижался на 6%, а при снижении ИМТ менее 20 кг/м² – риск смертности возрастал в 1,6 раза, и который в 2003 г. предложил термин «парадокс ожирения» [7]. В 2007 г. Hassani и соавт. показали, что у полных пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), процент рестенозов и летальность от сердечно-сосудистых причин ниже, по сравнению с больными с нормальной массой тела [8]. В 2012 г. шведские ученые опубликовали результаты крупного исследования с участием 38 000 пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в котором было показано, что смертность достоверно снижалась от группы с дефицитом веса (12,4%) к группе с избыточным весом и ожирением с ИМТ до 35 кг/м², а при ИМТ свыше 35 кг/м² смертность начинала возрастать [9]. Ученые объяснили полученные результаты как кардиопротективный эффект жировой ткани [1]. Исходя из вышеизложенного нами было проведено пилотное исследование, целью которого явился сравнительный анализ клинико-лабораторных и ангиографических показателей у больных ИБС в зависимости от уровня ИМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 71 больной ИБС. Всем пациентам были проведены общеклинические и лабораторные исследования, а также коронароангиография (КАГ).

Всем пациентам при госпитализации в стационар вычислялся индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), проводился тщательный сбор анамнестических данных (с акцентом на перенесенных инфарктах (ПИМ), инсультах и Covid-19) и расспрос по принимаемым до настоящей госпитализации лекарственным препаратам (ЛП). Оценка сопутствующих патологий (коморбидности) учитывала наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), заболеваний гастродуоденальной зоны (ГДЗ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической болезни почек (ХБП), анемии и др. Суммарный индекс коморбидности (Σ) высчитывался нами, как сумма всех имеющихся у больного сопутствующих патологий.

Снятие и расшифровку ЭКГ проводили в 12 стандартных отведениях. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах. В М-режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в диастолу, а также фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, вычисляли показатель относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) и массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ).

Ангиографические фильмы анализировались с помощью соответствующего программного обеспечения при участии хотя бы двух исследователей. Коронароангиография (КАГ) проводилась полипозиционно, в 6 стандартных проекциях для левой коронарной артерии (ЛКА) и 3 проекциях для правой (ПКА). В зависимости от локализации поражений и анатомических особенностей коронарных артерий (КА) КАГ могла дополняться и другими модифицированными проекциями. Данные КАГ анализировали путем определения типа кровоснабжения миокарда и локализации поражений КА по сегментам. Тип кровоснабжения миокарда определялся по источнику кровоснабжения нижебоковой стенки ЛЖ. Стенозы до 50% по диаметру (менее 70% по площади) расценивались как пограничные, а более 50% – как выраженные (более 70% по площади). По данным КАГ оценивали показатели: одно – и многососудистые поражения; среднее количество сосудистых поражений; общее количество стенозированных сегментов (СС); среднее количество СС на 1 больного; общее количество стентов; среднее количество стентов на 1 больного; среднюю длину атеросклеротического поражения (L, мм) и средний диаметр пораженной артерии (d, мм). В исследовании также использовался метод обработки данных SYNTAX-Score, который проводился с использованием on-line калькулятора на сайте <http://www.syntaxscore.com>.

Статистический анализ полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ «STATISTICA 6». Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное (стандартное) отклонение (SD). Для сравнения арифметических средних двух групп (контрольной и экспериментальной) использовался t – тест Стьюдента. Для оценки наличия связей между показателями проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона.

Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовался критерий χ^2 . Все значения представлены в виде $M \pm SD$. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Общеклиническая характеристика обследованных больных

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1, из которой видно, что количество мужчин было больше, чем количество женщин: 62,0% и 38,0%, соответственно. Средний возраст обследуемых составил $61,2 \pm 9,0$ (от 43 до 79) лет, при этом средний возраст мужчин – $61,0 \pm 9,9$ и женщин – $61,4 \pm 7,4$. Возрастные категории были представлены в следующем порядке: 40–49 лет – 12 (16,9%); 50–59 лет – 15 (21,1%); 60–69 лет – 29 (40,8%) человек и категорию 70+ составили 15 (21,1%) пациентов. Референсные значения ИМТ в целом по группе составили $31,2 \pm 5,6$ кг/м² (табл. 1).

Нозологическая структура обследованных включала в себя: стабильная стенокардия – 61 больной, при этом стенокардия ФК-2 – у 29,6% и стенокардия ФК-3 – у 56,4% пациентов. У остальных 10 больных отмечалась острая форма ИБС в виде нестабильной стенокардии (2,8% случаев) и острого инфаркта миокарда с/без ST-элевации (NSTEMI – 5,6% и STEMI – 5,6% случаев). 91,5% обследованных характеризовались наличием АГ различной степени выраженности, а именно: АГ 1 ст. имела место у 7,0%; АГ 2 ст. – у 45,1% и АГ 3 ст. – у 39,4% больных. Средняя степень АГ в целом по группе составила $2,4 \pm 0,6$. Средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, а также частоты дыхания (ЧД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) представлены в таблице 1.

Наличие СД имело место у 31,0% обследованных. Из анамнестических данных было выявлено, что ранее перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ) имел место у 22,5% пациентов; указание на перенесенный инсульт отмечали 2,8% больных; перенесенный Covid-19 – 35,2% больных.

В зависимости от уровня ИМТ были выделены 2 группы больных: 1 гр. (контрольная) – 36 больных с ИМТ < 30 кг/м² и 2 гр. (сравнения) – 35 больных с ИМТ ≥ 30 кг/м².

Полученные результаты

Сравнительный анализ общеклинических данных представлен в таблице 2, из которой видно, что во 2 группе преобладали женщины, составив 54,3%. Средний возраст больных 2 группы оказался моложе на 4,5 года ($p < 0,05$).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных
Table 1. General characteristics of the examined patients

Показатель	Абсолютные значения n = 71	Процент 100%
Количество мужчин	44	62,0
Количество женщин	27	38,0
Возраст, лет	61,2 ± 9,0	
Рост, см	166,1 ± 7,3	
Вес, кг	85,6 ± 13,2	
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 5,6	
ЧД в мин	19,4 ± 1,7	
САД, мм рт. ст.	134,0 ± 14,5	
ДАД, мм рт. ст.	85,8 ± 9,6	
ЧСС, уд/мин	70,6 ± 10,3	

Примечание/ Note: ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index); ЧД – частота дыхания (RR – respiratory rate); САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (SBP and DBP – systolic and diastolic blood pressure); ЧСС – частота сердечных сокращений (HR – heart rate)

При оценке возрастных деkad сравниваемых групп было выявлено, что во 2 группе количество лиц в возрасте до 50 лет оказалось в 5 раз больше ($OR = 0,194$; $DI = 0,046-0,825$; $p < 0,05$), чем в 1 группе (табл. 2).

Т.е., уровень ИМТ ≥ 30 кг/м² ассоциировался с молодым возрастом. Это имело подтверждение и при проведении корреляционного анализа, который выявил обратную зависимость между значениями ИМТ и возрастом пациентов, однако выявленная тенденция не достигала уровня достоверности (рис. 1).

По ЧД группы не разнились между собой. По значениям артериального давления пациенты 2 группы характеризовались большими показателями, чем пациенты 1 группы (табл. 2), однако различия не достигали уровня достоверности. Тем не

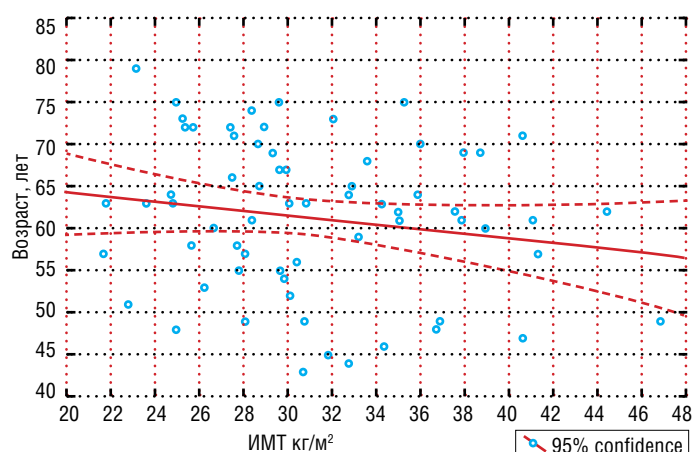


Рисунок 1. График корреляционной зависимости между значениями ИМТ и возрастом пациентов
($p = 0,152$; $r = -0,172$; $t = -1,446$)

Picture 1. Graph of the correlation between BMI values and the age of patients
($p = 0,152$; $r = -0,172$; $t = -1,446$)

Примечание: По оси X представлены значения ИМТ в кг/м², по оси Y – возраст пациентов в годах.

Note: X-axis shows BMI values in kg/m², along the Y axis – the age of patients in years.

Таблица 2. Сравнительный анализ общеклинических данных в зависимости от наличия/отсутствия ожирения
Table 2. Comparative analysis of general clinical data depending on the presence/ absence of obesity

Показатель	1 группа (ИМТ < 30 кг/м ²); n = 36	2 группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ²); n = 35	p	χ ²
Количество мужчин	28 (77,8%)	16 (45,7%)	0,373	0,792
Количество женщин	8 (22,2%)	19 (54,3%)		
Ср. возраст, лет	63,4 ± 8,5	58,9 ± 9,0	0,034	
40-49 лет	2 (5,6%)	10 (28,6%)	0,023	5,155
50-59 лет	11 (30,6%)	4 (11,4%)	0,092 [#]	2,833
60-69 лет	12 (33,3%)	17 (48,6%)	0,287	1,133
70+ лет	11 (30,6%)	4 (11,4%)	0,092 [#]	2,833
Вес, кг	77,1 ± 9,5	94,0 ± 10,6	0,000	
Ср. ИМТ, кг/м ²	26,8 ± 2,4	35,6 ± 4,2	0,000	
Ср. ЧД в мин	19,2 ± 1,8	19,5 ± 1,6	0,461	
САД, мм рт. ст.	131,4 ± 15,9	136,5 ± 12,7	0,141	
ДАД, мм рт. ст.	84,6 ± 9,5	87,0 ± 9,7	0,296	
ЧСС, уд/мин	67,9 ± 9,6	73,3 ± 10,4	0,026	

Примечание/Note: ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index); ЧД – частота дыхания (BH – respiratory rate); САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (SBP and DBP – systolic and diastolic blood pressure); ЧСС – частота сердечных сокращений (HR – heart rate); p – достоверность различий между группами (reliability of differences between groups); [#] – тенденция к достоверности (trend towards reliability)

менее, средняя ЧСС оказалась гораздо выше (на 5,4 уд/мин) у больных 2 группы ($p < 0,05$).

Нозологическая структура обследованных пациентов представлена на рисунке 1, на котором наглядно видно, что у пациентов 2 группы преобладали диагнозы стабильной стенокардии ФК-2 (31,4% vs 27,8%; $p = 0,939$ и $\chi^2 = 0,006$) и стабильной стенокардии ФК-3 (62,9% vs 50,0%; $\chi^2 = 0,394$ и $\chi^2 = 0,727$). Распределение диагноза NSTEMI в сравниваемых группах было почти идентично: 5,7% и 5,6%, соответственно, в 1-й и 2-й группе; $p = 0,627$ и $\chi^2 = 0,236$). Такие диагнозы, как нестабильная стенокардия и STEMI, оказались прерогативой больных 1 группы (рис. 2).

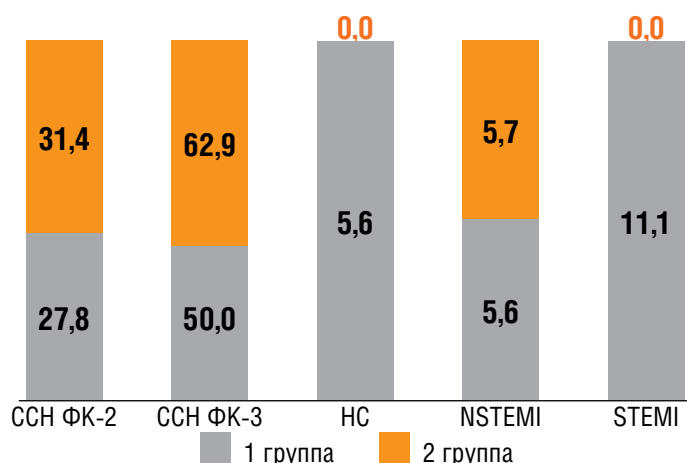


Рисунок 2. Нозологическая структура сравниваемых групп пациентов

Примечание: ССН ФК-2 и ФК-3 – стабильная стенокардия напряжения функциональный класс-2 и 3; НС – нестабильная стенокардия; NSTEMI и STEMI инфаркт миокарда без/с ST-элевацией; все $p > 0,05$.

Figure 2. Nosological structure of the compared group of patients.
Note: SEA FC-2 and FC-3 – stable exertional angina functional class-2 and 3; UA – unstable angina; NSTEMI and STEMI – myocardial infarction with / without ST elevation; all $p > 0,05$.

Анализ коморбидных патологий установил следующее. У больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² преобладали такие коморбидные состояния, как АГ; СД; заболевания ГДЗ ($p < 0,05$); ХОБЛ и перенесенный в анамнезе Covid-19 (табл. 3). У больных ИМТ < 30 кг/м² отмечалась более выраженная коморбидность с анемическим синдромом и перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда ($p < 0,05$). Коморбидность с ХБП и перенесенным ранее инсультом в сравниваемых группах отмечалась в одинаковых пропорциях. Суммарный индекс коморбидности (Σ) в 1 группе составил $3,1 \pm 1,4$, что на 0,4 ед. было больше, чем во 2 группе (табл. 3).

Как показано в таблице 3, $\approx 3/4$ (75,0% – в 1 гр. и 74,3% – во 2 гр.) больных имели нарушения почечной функции в виде ХБП. С этих позиций более подробный анализ показал, что:

- ХБП 2-й стадии имело место в 1 группе у 47,2% и во 2 группе – у 60% больных ($p = 0,400$ и $\chi^2 = 0,708$);
- ХБП 3А стадии – у 22,2% и 17,1% пациентов, соответственно, в 1-й и 2-й группах ($p = 0,811$ и $\chi^2 = 0,057$);
- ХБП 3Б стадии отмечалась лишь у больных 1 группы, составив 8,3% случаев, а во 2 группе – ни у кого не было ($p = 0,248$ и $\chi^2 = 1,334$).
- ХБП более высоких градаций ни у одного пациента зафиксировано не было (поскольку данный факт является противопоказанием для проведения КАГ ввиду нефротоксичности рентген-контрастных веществ).

Т.е., несмотря на одинаковую встречаемость ХБП в сравниваемых группах, тем не менее, её более высокие градации (3А и 3Б стадии ХБП) оказались прерогативой больных 1 группы, у которых ИМТ < 30 кг/м². А именно, ХБП 3-й стадии среди пациентов 1 группы отмечалась в 30,5% случаях, что более чем в 2 (точнее в 2,13) раза было выше, чем в группе сравнения ($p = 0,296$ и $\chi^2 = 1,094$). Это имело подтверждение и при вычислении скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В частности, средние значения СКФ EPI у больных 1 группы составили $70,6 \pm 20,4$ мл/мин/1,73 м² и во 2 группе – $75,6 \pm 15,0$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,244$), что свидетельствует о сравнительно лучшей почечной функции у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м². Корреляционный анализ также установил прямую зависимость меж-

Таблица 3. Сопутствующие патологические состояния и анамнестические данные в сравниваемых группах пациентов

Table 3. Concomitant pathological conditions and anamnestic data in the compared groups of patients

Показатель	1 группа (ИМТ < 30 кг/м ²); n = 36	2 группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ²); n = 35	p	χ^2
АГ	31 (86,1%)	34 (97,1%)	0,213	1,548
СД	8 (22,2%)	14 (40,0%)	0,173	1,857
Заболевания ГДЗ	9 (25,0%)	18 (51,4%)	0,040	4,198
ХБП	27 (75,0%)	26 (74,3%)	0,839	0,041
ХОБЛ	1 (2,8%)	2 (5,7%)		
Анемия	11 (30,6%)	8 (22,9%)	0,642	0,216
ПИМ в анамнезе	13 (36,1%)	4 (11,4%)	0,031	4,659
Инсульт в анамнезе	1 (2,8%)	1 (2,9%)	0,486	0,486
Covid-19 в анамнезе	12 (33,3%)	13 (37,1%)	0,930	0,008
Другие	0	2 (5,7%)	0,461	0,544
Σ коморбидности	$3,1 \pm 1,4$	$3,5 \pm 1,3$	0,217	

Примечание/Note: АГ – артериальная гипертензия (АН – arterial hypertension); СД – сахарный диабет (DM – diabetes mellitus); ГДЗ – гастроудоденальная зона (GDZ – gastroduodenal zone); ХБП – хроническая болезнь почек (CKD – chronic kidney disease); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (COPD – chronic obstructive pulmonary disease); ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда (PIIM – previous myocardial infarction); Σ – суммарный индекс (total index).

ду значениями ИМТ и показателями СКД EPI, не достигавшую, однако, уровня достоверности ($p = 0,538$; $r = 0,077$; $t = 0,618$).

Аналогичная оценка данных была проведена и со стороны АГ, которая показала, что:

- АГ 1 ст. в 1 группе отмечалась у 13,9% пациентов и во 2 группе – ни у одного ($p = 0,068$ и $\chi^2 = 3,323$);
- АГ 2 ст. в 1 группе имела место у 52,8% и во 2 группе – у 37,1% пациентов ($p = 0,278$ и $\chi^2 = 1,178$);
- АГ 3 ст. в 1 группе отмечалась в 19,4% и во 2 группе – в 60,0% случаев ($p = 0,001$ и $\chi^2 = 10,582$).

Как видно из представленных данных, для лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² наиболее характерной оказалась АГ 3 ст. При этом референсные показатели САД в 1 группе составили $131,4 \pm 15,9$ мм рт. ст. и ДАД – $84,6 \pm 9,5$ мм рт. ст. Во 2 группе аналогичные показатели составили $136,5 \pm 12,7$ мм рт. ст. и $87,0 \pm 9,7$ мм рт. ст., соответственно (p САД = 0,141 и p ДАД = 0,296). При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая высоко-достоверная зависимость между значениями ИМТ и степенью АГ (рис. 3).

Также анализ анамнестических данных позволил оценить количество принимаемых в сутки ЛП, а также группы ЛП (табл. 4). В частности, из принимаемых до госпитализации групп ЛП, наиболее частыми были БАБ и аспирин-содержащие ЛП, как у больных 1 группы, так и у больных 2 группы. У пациентов с ИМТ < 30 кг/м² чаще использовались иАПФ (разница составила 5,1%); статины (разница = 13,3%); тиенопиридины ($\approx$ в 2 раза больше, чем во 2 группе); антиаритмики ($\approx$ в 3 раза больше, чем в группе сравнения). Напротив, у лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² наиболее часто принимаемыми группами ЛП оказались: АК (в 1,5 раза больше, чем в 1 группе); сартаны (на 14,9% чаще) и гипогликемические ЛП (в 2,3 раза больше, чем в группе сравнения). Однако выявленные различия не достигали уровня достоверности (табл. 4).

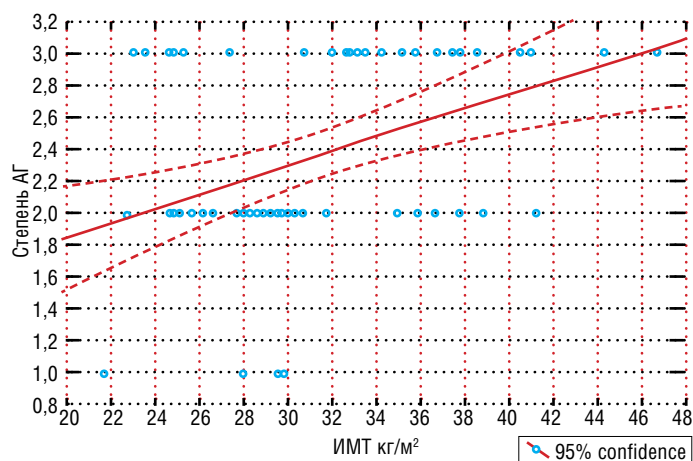


Рисунок 3. График корреляционной зависимости между значениями ИМТ и степенью АГ ($p = 0,000$; $r = 0,411$; $t = 3,581$)

Примечание: по оси X – значения ИМТ в кг/м², по оси Y – степень АГ

Figure 3. Graph of the correlation between BMI values and the degree of hypertension ($p = 0,000$; $r = 0,411$; $t = 3,581$)

Note: on the X axis – BMI values in kg/m², on the Y axis – the degree of AH

Вычисление среднего количества принимаемых в сутки ЛП на 1 больного оказалось больше у больных 1 группы ($p < 0,05$). По количеству принимаемых в сутки ЛП было установлено, что среди пациентов с ИМТ < 30 кг/м² – 5 человек никаких ЛП до настоящей госпитализации не принимали; по 1 или 2 ЛП/сут принимали 4 пациента; по 3 ЛП/сут принимали 6 больных.

Большинство обследуемых (21 больной) принимали по 4 и более ЛП в сутки. Во 2 группе аналогичные показатели со-

Таблица 4. Сравнительная оценка по принимаемым, до настоящей госпитализации, группам лекарственных препаратов
Table 4. Comparative assessment of the groups of drugs taken before the current hospitalization

Группы ЛП, принимаемых до госпитализации	1 группа (ИМТ < 30 кг/м ² ; n = 36)	2 группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ² ; n = 35)	p	χ^2
Нитраты, n	6 (16,7%)	6 (17,1%)	0,792	0,069
Триметазидин, n	5 (13,9%)	3 (8,6%)	0,739	0,11
БАБ, n	24 (66,7%)	23 (65,7%)	0,868	0,028
АК, n	6 (16,7%)	9 (25,7%)	0,520	0,413
иАПФ, n	7 (19,4%)	5 (14,3%)	0,792	0,069
Сартаны, n	8 (22,2%)	13 (37,1%)	0,264	1,248
статины, n	12 (33,3%)	7 (20,0%)	0,317	1,001
АСК, n	26 (72,2%)	26 (74,3%)	0,943	0,005
Тиенопиридины, n	17 (47,2%)	9 (25,7%)	0,102	2,671
АА, n	3 (8,3%)	1 (2,9%)	0,627	0,236
Диуретики, n	5 (13,9%)	4 (11,4%)	0,964	0,002
К-сберегающие диуретики, n	5 (13,9%)	3 (8,6%)	0,739	0,111
гипогликемические, n	4 (11,1%)	9 (25,7%)	0,199	1,648
Другие, n	6 (16,7%)	3 (8,6%)	0,504	0,447
Ср. ЛП/сут. на 1 больного	$4,4 \pm 1,8$	$3,6 \pm 1,4$	0,041	

Примечание/Note: ЛП – лекарственный препарат (D – drugs); n – количество больных (n – number of patients); БАБ – бета-адреноблокаторы (BAB – beta-adrenergic blockers); АК – антагонисты кальция (CA – calcium antagonists); иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors); АСК – ацетилсалициловая кислота (ASA – acetylsalicylic acid); АА – антиаритмики (AA – antiarrhythmics); К – калий (K – potassium); p – достоверность различий в сравниваемых группах (significance of differences in the compared groups)

ставили 1, 2, 7, 4 и 21 больной, соответственно (рис. 4). Как наглядно представлено на рисунке 4, большинство пациентов (58,3% – из 1 группы и 60,0% – из 2 группы), независимо от значений ИМТ, принимали по 4 и более ЛП в сутки. Однако 6 (8,5% от общего количества обследованных) пациентов (5 пациентов (13,9% от 36) – из 1 группы и 1 больной (2,8% от 35) – из 2 группы) не принимали никаких ЛП.

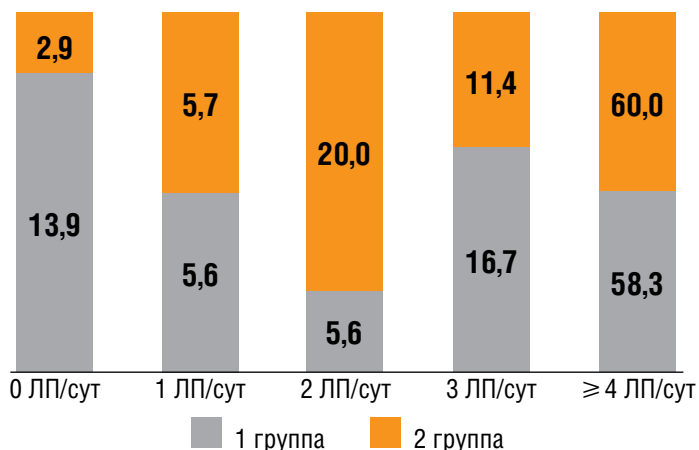


Рисунок 4. Соотношение больных в сравниваемых группах в зависимости от количества, принимаемых в сутки ЛП

Примечание: данные представлены в процентном соотношении; ЛП – лекарственные препараты

Figure 4. The ratio of patients in the compared groups, depending on the number of drugs taken per day

Note: data are presented as a percentage

Анализ сочетания принимаемых групп ЛП установил, что среди больных 1 группы в комбинации из 3 ЛП чаще всего использовали БАБ + АСК + иАПФ/сартаны. Список ЛП при комбинации из 4 и более медикаментов чаще всего включала в себя – БАБ + АСК + иАПФ/сартаны + тиагопиридины и ± статины.

Во 2 группе комбинация из 3 ЛП в основном включала в себя БАБ + АСК + иАПФ (или сартаны или АК); 4-х и более компонентная терапия включала в себя БАБ + АСК + сартаны/и АПФ + статины + АК или ± гипогликемические ЛП.

Т.е. как выяснилось, 3-х компонентная догоспитальная терапия больных ИБС в большинстве случаев не включала в себя статины, не зависимо от значения уровня ИМТ. Однако 4-х и более компонентная терапия имела отличия: у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² в большинстве случаев она включала в себя статины или гипогликемические препараты, а у больных с ИМТ < 30 кг/м² – тиагопиридины или статины.

В связи с этим нами был проведен корреляционный анализ между значениями ИМТ – с одной стороны и количеством принимаемых в сутки ЛП – с другой стороны, который не выявил каких-либо существенных зависимостей. Отмечалась лишь незначительная положительная связь, не достигавшая уровня достоверности ($p = 0,728$; $t = 0,394$; $r = 0,042$).

Со стороны общеклинических лабораторных данных было выявлено, что анемический синдром чаще регистрировался у больных 1 группы (30,6% vs 22,9%; $p = 0,642$ и $\chi^2 = 0,216$), хотя средние значения уровня Hb крови в анализируемых группах были сопоставимы: в 1 группе Hb = $128,2 \pm 15,4$ г/л и во 2 группе Hb = $127,3 \pm 12,8$ г/л ($p = 0,790$).

Явления почечной дисфункции, как было показано выше, отмечались одинаково часто, как в 1-й, так и во 2-й группах

Таблица 5. Сравнение некоторых показателей по данным функциональных методов исследования
Table 5. Comparison of some indicators according to the data of functional methods of research

Показатели функциональных методов исследования	1 группа (ИМТ < 30 кг/м ²); n = 36	2 группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ²); n = 35	p	χ^2
ЭКГ-показатели				
ЧСС, уд/мин	$67,9 \pm 9,6$	$73,3 \pm 10,4$	0,026	
Интервал PQ, мс	$0,17 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	0,000	
Интервал QT, мс	$0,38 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,07$	0,120	
Признаки ГЛЖ, n (%)	8 (22,2%)	12 (34,3%)	0,387	0,750
Рубцовые изменения, n (%)	13 (36,1%)	4 (11,4%)	0,031	4,659
ЖНРС сложные, n (%)	1 (2,8%)	4 (11,4%)	0,337	0,922
ЭхоКГ-показатели				
КДО, мл	$161,6 \pm 55,3$	$156,0 \pm 48,9$	0,653	
КСО, мл	$76,1 \pm 41,9$	$64,7 \pm 30,6$	0,196	
УО, мл	$68,8 \pm 20,2$	$67,3 \pm 24,6$	0,779	
МЖП, мм	$10,6 \pm 2,0$	$11,3 \pm 1,2$	0,079#	
ЗСЛЖ, мм	$10,2 \pm 1,7$	$10,1 \pm 1,6$	0,799	
ОТС, ед.	$0,36 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,11$	0,039	
ММ ЛЖ, гр.	$313,0 \pm 81,0$	$346,7 \pm 63,7$	0,056#	
ФВ ЛЖ, %	$56,0 \pm 11,3$	$52,0 \pm 10,1$	0,121	

Примечание/ Note: ЧСС – частота сердечных сокращений (HR – heart rate); ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка (LVH – left ventricular hypertrophy); ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца сложных градаций (VA – ventricular arrhythmias of the heart of complex gradations); КДО и КСО – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (EDV and ESV – end-diastolic and end-systolic volumes); УО – ударный объем (SV – stroke volume); МЖП и ЗСЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (IVS and PW – the thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle); ОТС – относительная толщина стенок (RWT – is the relative wall thickness); ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LV EF – left ventricular ejection fraction); # – тенденция к достоверности различий между группами (tendency towards significant differences between groups)

(табл. 3), однако у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² имела преимущество более лёгкая степень ХБП, чем у больных группы контроля.

Со стороны печёночных ферментов существенных изменений не наблюдалось, референсные значения коэффициента де Ритиса в сравниваемых группах составили $1,2 \pm 0,5$ ед. в 1 группе и $1,1 \pm 0,3$ ед. – во 2 группе ($p = 0,312$).

Средние показатели липидограммы в сравниваемых группах были: ОХ в 1 группе = $4,2 \pm 0,8$ ммоль/л и во 2 группе = $4,6 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,014$); ТГ в 1 группе = $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л и во 2 группе = $1,8 \pm 0,6$ ($p = 0,131$); ЛПВП в 1 группе = $1,5 \pm 0,6$ ммоль/л и во 2 группе = $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л ($p = 0,000$) и ЛПНП в 1 группе = $2,4 \pm 0,8$ ммоль/л и во 2 группе = $2,6 \pm 0,7$ ммоль/л ($p = 0,267$). Возможно, выявленные различия по показателям липидного спектра крови были обусловлены различным уровнем приёма статинов, который, как было показано ранее, во 2 группе был ниже (табл. 4).

Показатели коагулограммы были сопоставимы между собой, статистически значимых различий выявлено не было (все $p > 0,05$).

Оценка показателей функциональных методов исследования показала, что у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² на ЭКГ средняя ЧСС была выше на 5,4 уд/мин, интервалы PQ и QT короче, чем в группе сравнения (табл. 5). Сложные градации желудочковых нарушений ритма сердца оказались прерогативой больных 2 группы ($p > 0,05$). ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) в 1,5 раза чаще отмечались у пациентов 2 группы. Это имело подтверждение и по данным ЭхоКГ-исследования, а именно: у больных 2 группы отмечалось утолщение межжелудочковой перегородки на 0,7 мм и увеличение массы миокарда ЛЖ на 33,7 гр. по сравнению с аналогичными показателями группы контроля (табл. 5).

Хоть цифровые значения ЭхоКГ-показателей соответствовали нормативным, тем не менее, у лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м², несмотря на их сравнительно молодой возраст, уже имеются предпосылки к ремоделированию ЛЖ. Сравнение фракции выброса (ФВ) ЛЖ показало её снижение на 4% у больных 2 группы. Это имело подтверждение и при проведении корреляционно-

го анализа, который установил обратную зависимость между значениями ИМТ и уровнем ФВ ЛЖ, не достигавшую, однако, уровня достоверности ($p = 0,264$; $t = -1,126$; $r = -0,147$). Оценка ангиографических характеристик показала, что у 5 (7,0%) больных (3 – из 1 группы и 2 – из 2 группы) не удалось провести эндоваскулярную реканализацию. Этим больным было рекомендовано АКШ, и они были исключены из данного фрагмента исследования.

Сравнительный анализ основных ангиографических показателей представлен в таблице 6, из которой видно, что большая часть всех обследованных ($\approx 2/3$) имели многососудистые поражения.

Тем не менее, общее количество СС у пациентов 2 группы в 1,25 раза было меньше, чем у больных 1 группы. Соответственно, такие показатели, как среднее количество СС на 1 больного, общее количество стентов и среднее количество стентов на 1 больного были ниже у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м². Обращает на себя внимание и то, что поражение ствола левой коронарной артерии у лиц с повышенным ИМТ отмечалось гораздо реже, в сравнении с группой контроля (табл. 6). Полученные результаты свидетельствуют о том, что большие значения ИМТ не являются критерием сложности сосудистых поражений. Тем не менее, длина атеросклеротического поражения у пациентов 2 группы оказалась больше на 3,8 мм, чем в 1 группе ($p > 0,05$). Как известно, наиболее часто поражаемыми сосудистыми бассейнами коронарного русла являются передняя нисходящая артерия (ПНА) и правая коронарная артерия (ПКА).

Рентгенморфологическая характеристика поражения ПНА в сравнительном аспекте показала, что поражение данного бассейна имело место более чем у половины больных: 57,6% – в 1 группе и 54,5% – во 2 группе (табл. 7). Средний процент стеноза в обеих группах превышал 80%. Общее количество СС в 1 группе было 24 и во 2 группе – 20. При этом наиболее часто локализация поражений занимала среднюю и проксимальную трети артерии. Дистальная треть поражалась в наименьшем количестве случаев. Тем не менее, поражение дистального сегмента ПНА у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² отмечалось в 1,5 раза чаще, чем в группе контроля (табл. 7).

Таблица 6. Основные показатели КАГ в зависимости от уровня ИМТ
Table 6. The main indicators of CAG depending on the level of BMI

КАГ-показатели	1 группа (ИМТ < 30 кг/м ²); n = 33	2 группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ²); n = 33	p	χ^2
Средний балл SYNTAX	$14,9 \pm 5,1$	$13,8 \pm 4,5$	0,356	
Среднее количество сосудистых поражений	$2,5 \pm 0,9$	$2,1 \pm 1,0$	0,092	
Однососудистые поражения, n (%)	9 (27,3%)	10 (30,3%)	1,000	0,000
Многососудистые поражения, n (%)	24 (72,7%)	23 (69,7%)		
Поражения ствола ЛКА	4 (12,1%)	1 (3,0%)	0,352	0,866
Общее количество СС	110	88		
Среднее количество СС на 1 больного	3,3	2,7		
Общее количество стентов	27	20		
Среднее количество стентов на одного больного	0,8	0,6		
Средняя L поражения, мм	$28,7 \pm 12,0$	$32,5 \pm 11,9$	0,201	
Средний d, мм	$3,0 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,3$	0,328	
Среднее P, атм.	$14,0 \pm 2,7$	$13,2 \pm 2,5$	0,216	

Примечание/ Note: n – количество больных (); СС – стенозированный сегмент (SS – stenotic segment); L – длина атеросклеротического поражения (is the length of the atherosclerotic lesion); d – диаметр пораженной артерии (is the diameter of the affected artery); P – давление в жестком баллоне при постдилатации (pressure in a rigid balloon during post-dilation).

По типу атеросклеротического поражения (согласно классификации АСС/АНА) было установлено, что у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² чаще регистрировался тип-В (3/5 случаев), однако в сравнении с группой контроля у них также превалировал тип-А (15,0% vs 8,3%, соответственно, во 2-й и 1-й группах; $p > 0,05$). Т.е., не смотря на сопоставимость ангиографических показателей по бассейну ПНА, больные с повышенным ИМТ характеризовались более частой встречаемостью менее сложных типов стеноза (тип А и тип В) и более частым поражением дистальных отделов ПНА, однако различия не достигали уровня достоверности (все $p > 0,05$).

Сравнительная оценка показателей ангиографии по бассейну ПКА показала, что у больных 2 группы поражение данной артерии регистрировалось реже на 15,2%, имело меньший процент стеноза (на 5,5%) и локализовалось преимущественно в средней и дистальной трети артерии (47,4% и 31,6% случаев, соответственно), при этом классификация стенозов соответствовала чаще всего типу В (47,4% случаев) и типу А (31,6% случаев). Последний на 21,1% был больше, чем в 1 группе. Однако в целом и по бассейну ПКА различия не достигали уровня достоверности (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие распространённость ожирения повышается до эпидемии и является медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире [10]. По глобальным оценкам экспертов ВОЗ (2014 г.) частота встречаемости ожирения

среди детей и подростков составляет 17%, а среди взрослых – более 1,9 миллиарда людей имеют избыточный вес, из них свыше 600 миллионов страдают ожирением [11]. Это имело подтверждение и в нашем исследовании, в частности, повышение уровня ИМТ ассоциировалось с молодым возрастом.

Четкая связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) была установлена еще во Фраммингемском исследовании (Framingham Heart Study). При наблюдении в течение 26 лет за 5209 мужчинами и женщинами в возрасте от 28 до 65 лет без ССЗ в момент включения в исследование было показано, что ожирение является независимым фактором риска развития ССО, особенно у женщин. Так, у женщин, у которых ИМТ не выходил за пределы нормальных значений и составлял 23-25 кг/м², риск возникновения ИБС на 50% был выше, чем у пациенток с ИМТ менее 21 кг/м². При увеличении ИМТ до 25-29 кг/м² относительный риск ИБС возрастал в 2 раза, а при ИМТ более 29 кг/м² – в 3 раза. Влияние ожирения на прогноз не зависело от возраста, систолического АД, холестерина, курения и наличия нарушения толерантности к глюкозе. Важно, что повышенный риск развития ССЗ характерен не только для ожирения как такового, но и для самого процесса увеличения массы тела. Этот факт был убедительно продемонстрирован в том же Фраммингемском исследовании, показавшем высокую степень корреляции увеличения массы тела с риском развития ССЗ, а похудения, напротив, со снижением риска [12,13].

Таблица 7. Ангиографические показатели поражения основных сосудистых бассейнов в сравниваемых группах пациентов
Table 7. Angiographic parameters of the lesions of the main coronary vessels in the compared groups of patients

КАГ-показатели	1 группа (ИМТ < 30 кг/м ² ; n = 33)	2 группа (ИМТ ≥ 30 кг/м ² ; n = 33)	p	χ^2
ПНА				
n (%)	19 (57,6%)	18 (54,5%)	1,000	0,000
Количество СС, n	24	20		
Средний % стеноза	83,7 $\pm$ 11,4	84,9 $\pm$ 9,1		
Стеноз типа А	2 (8,3%)	3 (15,0%)	1,000	0,000
Стеноз типа В	15 (62,5%)	12 (60,0%)	0,617	0,251
Стеноз типа С	7 (29,2%)	5 (25,0%)	0,750	0,102
Поражение п/3	8 (33,3%)	6 (30,0%)	0,763	0,091
Поражение с/3	14 (58,4%)	11 (55,0%)	0,612	0,258
Поражение д/3	2 (8,3%)	3 (15,0%)	1,000	0,000
ПКА				
n (%)	15 (45,5%)	10 (30,3%)	0,310	1,030
Количество СС, n	19	19		
Средний % стеноза	84,1 $\pm$ 23,3	78,6 $\pm$ 27,9		
Стеноз типа А	2 (10,5%)	6 (31,6%)	0,258	1,280
Стеноз типа В	12 (63,2%)	9 (47,4%)	0,597	0,279
Стеноз типа С	5 (26,3%)	4 (21,0%)	1,000	0,000
Поражение п/3	5 (26,3%)	4 (21,0%)	1,000	0,000
Поражение с/3	11 (57,9%)	9 (47,4%)	0,789	0,072
Поражение д/3	3 (15,8%)	6 (31,6%)	0,473	0,51

Примечания: n – количество больных (is the number of patients); СС – стенозированный сегмент (SS – stenotic segment); п/3 с/3 и д/3 – поражения проксимальной, средней и дистальной трети артерии (p/3 m/3 and d/3 – lesions of the proximal, middle and distal third of the artery); ПНА – передняя нисходящая артерия (ADA – anterior descending artery); ПКА – правая коронарная артерия (RCA – right coronary artery)

Значимость проблемы ожирения определяется угрозой инвалидизации пациентов молодого возраста и уменьшением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. Ежегодно по меньшей мере 2,8 млн взрослых умирают вследствие избыточной массы тела или ожирения. Кроме того, 44% случаев СД, 23% случаев ИБС и от 7 до 41% случаев онкологических заболеваний обусловлено избыточной массой тела и ожирением [12].

В нашем исследовании АГ отмечалась одинаково часто как у больных 1 группы, так и у больных 2 группы, однако более высокая степень АГ ассоциировалась со значениями ИМТ ≥ 30 кг/м². Кроме того, рост значений ИМТ характеризовался нарастанием уровня коморбидности, а именно: у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² заболевания ГДЗ фиксировались в 2 раза чаще, чем в группе контроля. Результаты ряда исследований демонстрируют ассоциацию повышенного ИМТ с такими заболеваниями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также со злокачественными новообразованиями пищевода [14]. Также возросло число эпидемиологических данных, свидетельствующих о наличии тесной взаимосвязи бронхолегочных заболеваний, особенно бронхиальной астмы с ожирением [15,16]. Полученные нами результаты, а именно, превалирование ХОБЛ среди больных с повышенным ИМТ, созвучны с литературными данными.

Ряд исследований свидетельствует о существовании так называемого парадокса ожирения. Показано, что в отдельных популяционных группах (люди пожилого возраста, пациенты с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на диализе, и пациенты с сердечной недостаточностью) выживаемость пациентов с избыточной массой тела и ожирением выше [6]. В нашем исследовании свыше 60% пациентов относились к возрастной категории «60 + ». Однако количество лиц моложе 50 лет было больше в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² (28,36% vs 5,6% — в группе контроля; ОР = 0,194; ДИ = 0,046-0,825; $p < 0,05$). Также в нашей работе было установлено, что $\frac{3}{4}$ обследуемых характеризовались наличием почечной дисфункции, но 3А и 3Б стадии ХБП оказались прерогативой больных с ИМТ < 30 кг/м².

Одним из частых проявлений кардиальной патологии при ожирении являются различные аритмии сердца, о чем свидетельствуют данные ряда исследователей. Так, М.Л. Глуховский выявил повышенную частоту наджелудочковых (НЖЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ), фибрилляции предсердий (ФП), блокад синусового узла и АВ-соединения у лиц с ожирением, протекающим в рамках метаболического синдрома [17]. Существует большое количество публикаций, свидетельствующих о том, что ожирение является фактором, предрасполагающим к ФП [18-20]. Доказано, что ФП встречается чаще у пациентов с ожирением, чем у больных с его отсутствием, при этом ожирение является значимым фактором риска пароксизмальной формы ФП, не связанным с размерами левого предсердия или возрастом [21]. В нашем исследовании было выявлено, что среди больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² частота встречаемости сложных желудочковых нарушений ритма сердца была в 4 раза выше, чем у больных с ИМТ < 30 кг/м².

Касательно перенесенного в анамнезе Covid-19, наше исследование показало, что $\approx 1/3$ пациентов ранее страдали этим заболеванием, но в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² встречаемость была выше (на 3,8%).

В ряде проспективных исследований показано, что тип распределения жировой ткани играет более важную роль в развитии ССЗ, чем масса тела [22]. Наличие ожирения может

сопровождаться инсулинорезистентностью, системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повышенной склонностью к тромбообразованию. В исследовании Multicultural Community Health Assessment Trail (M-CHAT) у 794 здоровых мужчин и женщин (средний возраст 46-47 лет), сопоставимых по этнической принадлежности и ИМТ, оценивали распространенность висцерального ожирения при помощи компьютерной томографии, а также целенаправленно выявляли атеросклеротическое поражение сонных артерий и наличие сердечно-сосудистых факторов риска. Увеличение толщины интимы сонных артерий и распространенность атеросклеротических бляшек в них как у мужчин, так и у женщин значимо коррелировали с наличием висцерального ожирения [12,23]. Тем не менее, в полученных нами результатах, существенных различий по уровню показателей липидограммы выявлено не было. Кроме того, у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² встречаемость сложных коронароангиографических поражений отмечалась в сопоставимых пропорциях с группой контроля.

Доказано, что ожирение ассоциируется с повышенным риском преждевременной смерти в общей популяции [24]. Изменения в сердце при ожирении разнообразны и проявляются как структурными (гипертрофия различных отделов желудочков, предсердий, дилатация полостей), так и функциональными (систолическая и диастолическая дисфункция) нарушениями, которые трансформируются в сердечную недостаточность. Эти проявления представляют собой интегральный ответ на множественные гемодинамические, воспалительные факторы, которые ассоциируются с дисфункцией жировой ткани. Морфологическая перестройка при ожирении затрагивает не только левые, но и правые отделы сердца. Это обусловлено тем, что у людей с избыточной массой тела увеличивается общий объем крови, повышается конечное диастолическое давление в ЛЖ сердца, что приводит к дилатации ЛЖ, а в дальнейшем — к сердечно-сосудистому ремоделированию. Это имело место и у обследованных нами больных: во 2 группе отмечались повышенная масса миокарда и снижение фракции выброса ЛЖ. Однако результаты регистров острого инфаркта миокарда PREMIER, TRIUMPH и MITRA PLUS показали наличие «парадокса ожирения», т. е. у пациентов с высоким ИМТ наблюдались низкие показатели смертности [25,26].

Исходя из всего вышеизложенного, можно заключить, что в вопросах по оценке взаимосвязи избыточного веса с сердечно-сосудистой патологией еще много спорных моментов. Тем не менее, значимость показателя ИМТ имеет свои прерогативы в этом направлении, особенно в первичном звене здравоохранения при первом контакте с больным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение уровня ИМТ ассоциировалось с молодым возрастом и женским полом, но меньшим количеством острых форм ИБС.

Уровень ИМТ ≥ 30 кг/м² характеризовался большей коморбидностью, при этом из сопутствующих патологий чаще отмечались АГ; СД; заболевания ГДЗ ($p < 0,05$); ХОБЛ и перенесенный в анамнезе Covid-19. Кроме того, среди больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² частота встречаемости сложных желудочковых нарушений ритма сердца была в 4 раза выше, чем у больных с ИМТ < 30 кг/м².

У больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² среднее количество принимаемых в сутки медикаментов было на 0,8 меньше, чем в группе сравнения. Наиболее часто принимаемыми группами ЛП (помимо БАБ и АСК-препаратов) среди больных 2 группы оказались: АК; сартаны и гипогликемические ЛП, а среди больных

1 группы – иАПФ; статины; тиенопиридины и антиаритмики.

8,5% обследованных оказались не принимали никакие ЛП, при этом среди больных 1 группы – 13,9% и из 2 группы – 2,8% пациентов.

3-х компонентная догоспитальная терапия больных ИБС, в большинстве случаев, не включала в себя статины, независимо от значений уровня ИМТ. Однако 4-х и более компонентная терапия у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² в большинстве случаев включала в себя статины или гипогликемические препараты, а у больных с ИМТ < 30 кг/м² – тиенопиридины или статины.

Повышенный уровень ИМТ не сопровождался существенным ухудшением лабораторных данных.

Повышение уровня ИМТ по данным ЭКГ характеризовалось увеличением ЧСС и большей предрасположенностью к желудочковой аритмии, а по данным ЭхоКГ – утолщением стенок ЛЖ и снижением его систолической функции.

Ангиографически большие значения ИМТ не явились критерием сложности сосудистых поражений. Тем не менее, длина атеросклеротического поражения у больных 2 группы была больше, чем в 1 группе ($p > 0,05$). У больных с ИМТ ≥ 30 кг/м² сравнительно чаще регистрировались поражения дистальных сегментов основных венечных артерий, при этом в бассейне ПНА превалировал стеноз типа В (60,0%), а в бассейне ПКА – стенозы типа А (31,6%) и типа В (47,4%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шпагина О.В., Бондаренко И.З. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*, 4, 2013: с.3-9. [Shpagina O.V., Bondarenko I.Z. The Obesity Paradox is another way of looking at the problem of cardiovascular disease. *Obesity and Metabolism*, 4, 2013: p.3-9 (in Russ.)]. doi: 10.14341/OMET201343-9
2. Calle E., Thun M., Petrelli J. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-1105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10511607/> doi: 10.1056/NEJM199910073411501
3. Susan X Lin, E Xavier Pi-Sunyer. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes – a preliminary analysis of the NHANES 1999-2002 data. *Ethn Dis*. 2007;17(1):35-9. PMID: 17274207
4. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes care*. 2005 Feb;28(2):385-90. doi: 10.2337/diacare.28.2.385
5. Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; Oct 18(5):731-42. doi: 10.1177/1741826711412039. Epub 2011 Jun 3.
6. Degoulet P, Legrain M, Reach I. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. 1982;31(2):103-10. doi: 10.1159/000182627
7. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439-44. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.039
8. Hassani SE, Chu WW, Wolfram RM. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in dialysis patients. 2006 Jul;68(1):36-43. doi: 10.1002/ccd.20768
9. Angeras O, Albertsson P, Karason K. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013 Feb; 34(5): 345-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehs217
10. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., Чеснокова С.А., Куценко Л.В., Лукерина Е.В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология*. 2017;21(3):25-38. [Vyalkova A.A., Lebedeva E.N., Afonina S.N., Chesnokova S.A., Kutsenko L.V., Lukerina E.V. Kidney diseases and obesity: molecular interrelations and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology*. 2017;21(3):25-38. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38
11. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):39-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003
12. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Ожирение и сердечно-сосудистая система. *Клин. мед.* 2017;95(1):31-35. [Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Obesity and the cardiovascular system. *Clinical medicine*. 2017; 95(1): 31-35 (in Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-1-31-35
13. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T., Castell W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968
14. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. *Доказательная гастроэнтерология*, 2, 2014:36-38. [Osipenko M.F., Kazakova E.A., Bikbulatova E.A., Shakalyte Yu.D. The relationship of obesity with diseases of the upper digestive organs. *Evidence-based gastroenterology*, 2, 2014:36-38 (in Russ.)].
15. Li HL, Xu B, Zheng W. et al. Epidemiological characteristics of obesity and its relation to chronic diseases among middle aged and elderly men. *Zhonghua Liu Xing. Bing. Xue Za Zhi*. 2010; 31 (4): 370-374. PMID: 20513277
16. Кытйкова О.Ю., Антонык М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(4):9-14. [Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Metabolic aspects of the relationship between obesity and bronchial asthma. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):9-14 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet9578>
17. Глуховский М.Л. Метаболический синдром и аритмии сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2012. 48 с. [Glukhovskiy M.L. Metabolic syndrome and cardiac arrhythmias: abstract of the thesis of a doctor of medical sciences. Voronezh, 2012. 48 p. (in Russ.)]. <http://medical-diss.com/medicina/metabolicheskii-sindrom-i-aritmii-serdtsa>
18. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T. et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation. The Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1255-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466
19. Kokubo Y, Shimizu W, Kamakura S. et al. Obesity index and the risk of atrial fibrillation in an urban Japanese cohort: The Suita Study Epidemiology and Prevention of CV Disease: Physiology, Pharmacology and Lifestyle. Session Title: Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2011. Vol. 124.
20. Цыпленкова Н.С., Панова Е.И., Кичигин В.А., Доманова Т.Г. Связь массы тела с особенностями сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией. *Вестник Чувашского университета*. 2013. № 3. С.563-567. [Tsypchenkova N.S., Panova E.I., Kichigin V.A., Domanova T.G. Relationship between body weight and heart rate in men with arterial hypertension. *Bulletin of the Chuvash University*. 2013. No. 3. P.563-567 (in Russ.)].
21. Umetani K., Kodama Y, Nakamura T. et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J*. 2007 Feb;71(2):252-5. doi: 10.1253/circj.71.252
22. Freiberg M.S., Pencina M.J., D'Agostino R.B. et al. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(2):463-9. doi: 10.1038/oby.2007.75
23. Lear S.A., Humphries K.H., Kohli S. et al. Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis. Results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). *Stroke*. 2007;38:2422-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.484113
24. Pichon T., Boeing H., Hoffmann C. et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-2120. doi: 10.1056/NEJMoa0801891
25. Bucholz E.M., Rathore S.S., Reid K.J. et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am J Med*. 2012;125(8):796-803. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.018
26. Wienbergen H., Gitt A., Juenger C. Impact of the body mass index on occurrence and outcome of acute ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(2):83-88. doi: 10.1007/s00392-007-0585-x



**ХІХ ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ 2023

22–23 МАРТА 2023 Г.
ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ

WWW.GIPERTONIK.RU



Комиссарова С.М.¹, *Ефимова А.А.¹, Чакова Н.Н.², Долматович Т.В.²,
Ребеко Е.С.¹, Плащинская Л.И.¹, Барсукевич В.Ч.¹, Гусина А.А.³

АНАЛИЗ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С БИВЕНТРИКУЛЯРНЫМ ФЕНОТИПОМ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

¹ГУ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «Кардиология», ул. Розы Люксембург, д. 110 Б, г. Минск 220036, Республика Беларусь;

²ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», ул. Академическая, д. 27, г. Минск 220072, Республика Беларусь;

³ГУ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «Мать и дитя», ул. Орловская, д. 66, корп. 9, г. Минск 220053, Республика Беларусь

***Ответственный автор: Ефимова Анастасия Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности, ГУ РНПЦ «Кардиология», служебный адрес: ул. Р. Люксембург, д. 110 Б, г. Минск 220036, Республика Беларусь, тел./факс +375-172-86-14-66, e-mail: anst.efimova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2424-6104

Комиссарова Светлана Михайловна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: kom_svet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9917-5932

Чакова Наталья Николаевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики животных, ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», e-mail: n.chakova@igc.by, ORCID: 0000-0003-4721-9109

Долматович Татьяна Владимировна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики животных ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», e-mail: t.dolmatovich@igc.by, ORCID: 0000-0001-7562-131X

Ребеко Екатерина Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушения сердечного ритма, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: rebekoe2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8131-0849

Плащинская Лариса Иосифовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушения сердечного ритма, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: lario2001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8815-3543

Барсукевич Вероника Чеславовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушения сердечного ритма, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: barsukevich.v@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5180-7950

Гусина Ася Александровна, заведующий лабораторией цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований, e-mail: asya.gusina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2670-5634

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить распространенность поражения левого желудочка и особенности бивентрикулярного фенотипа аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с патогенными мутациями в генах *PKP2* и *DSP*.

Материал и методы. Трём неродственным пробандам проведено комплексное молекулярно-генетическое и клинично-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца с отсроченным контрастным усилением.

Результаты. Результаты клинических наблюдений показали, что у трёх исследуемых пациентов с аритмогенной кардиомиопатией было обнаружено различной степени вовлечение левого желудочка, которое характеризовалось фиброзной или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда, а также региональной или глобальной систолической дисфункцией различной степени выраженности. У пациентов выявлены патогенные мутации c.1912C > T (p.Gln638*, rs397517012, rs397517012); c.1237C > T (p.Arg413*, rs372827156) в гене *PKP2* и но-

вый вероятно патогенный вариант мутации в гене *DSP* в виде делеции c.3494delA. Было выявлено, что мутация в гене *DSP* была ассоциирована с более выраженной систолической дисфункцией и большим процентом фиброзного замещения миокарда левого желудочка по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*. У всех пациентов наблюдались жизнеугрожающие желудочковые аритмии с необходимостью имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Заключение. Наши клинические наблюдения показали, что в серии случаев трёх пациентов с бивентрикулярным фенотипом аритмогенной кардиомиопатии выявление мутации в гене *DSP* было ассоциировано с более выраженной систолической дисфункцией и большим процентом фиброзного замещения миокарда ЛЖ по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, МРТ-диагностика, мутация, ген *PKP2*, ген *DSP*, кардиовертер-дефибриллятор, клинический случай.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ ANST.EFIMOVA@GMAIL.COM

Для цитирования: Комиссарова С.М., Ефимова А.А., Чакова Н.Н., Долматович Т.В., Ребеко Е.С., Плащинская Л.И., Барсукевич В.Ч., Гусина А.А. Анализ степени поражения левого желудочка у пациентов с бивентрикулярным фенотипом аритмогенной кардиомиопатии: описание серии случаев. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1):78-85. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-78-85>

Рукопись получена: 07.06.2022 | Рецензия получена: 23.07.2022 | Принята к публикации: 09.01.2023

© Комиссарова С.М., Ефимова А.А., Чакова Н.Н., Долматович Т.В., Ребеко Е.С., Плащинская Л.И., Барсукевич В.Ч., Гусина А.А.
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Svetlana M. Komissarova¹, *Anastasiya A. Efimova¹, Natallia N. Chakova², Tatyana V. Dolmatovich², Ekaterina S. Rebeko¹, Larisa I. Plashchinskaya¹, Veronika Ch. Barsukevich¹, Asya A. Gusina³

ANALYSIS OF THE LEFT VENTRICULAR INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH A BIVENTRICULAR PHENOTYPE OF ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY: A CASE SERIES DESCRIPTION

¹STATE INSTITUTION "REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE OF CARDIOLOGY", R. LUXEMBURG STR., 110, MINSK 220036, BELARUS;

²INSTITUTE OF GENETICS AND CYTOLOGY OF BELARUSIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, AKADEMICHESKAYA STR., 27, MINSK 220072, BELARUS;

³STATE INSTITUTION "REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE "MOTHER AND CHILD", ORLOVSKAYA STR., 66/9, MINSK 220053, BELARUS

***Corresponding author: Anastasiya A. Efimova**, MD, junior scientific fellow in the Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution "Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology", Office address: R. Luxemburg str., 110, Minsk 220036, Belarus, tel. +375-172-86-14-66, e-mail: anst.efimova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2424-6104

Svetlana M. Komissarova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, leading scientific fellow in the Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution "Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology", e-mail: kom_svet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9917-5932

Natallia N. Chakova, Cand. of Sci. (Biol.), Leading scientific fellow in the Laboratory of animal genetics, Institute of Genetics and Cytology of Belarusian National Academy of Sciences, e-mail: n.chakova@igc.by, ORCID: 0000-0003-4721-9109

Tatyana V. Dolmatovich, Cand. of Sci. (Biol.), Leading scientific fellow in the Laboratory of animal genetics, Institute of Genetics and Cytology of Belarusian National Academy of Sciences, e-mail: t.dolmatovich@igc.by, ORCID: 0000-0001-7562-131X

Ekaterina S. Rebeko, Cand. of Sci. (Med.), leading scientific fellow in the Laboratory of heart rhythm disturbances, State Institution "Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology", e-mail: rebekoe2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8131-0849

Larisa I. Plashchinskaya, Cand. of Sci. (Med.), leading scientific fellow in the Laboratory of heart rhythm disturbances, State Institution "Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology", e-mail: lario2001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8815-3543

Veronika Ch. Barsukevich, Cand. of Sci. (Med.), leading scientific fellow in the Laboratory of heart rhythm disturbances, State Institution "Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology", e-mail: barsukevich.v@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5180-7950

Asya A. Gusina, Head of the Laboratory of cytogenetic, molecular-genetic and morphological research, e-mail: asya.gusina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2670-5634

SUMMARY

Aim. To assess the prevalence of the left ventricle involvement and the features of the biventricular phenotype of arrhythmogenic cardiomyopathy in patients with pathogenic mutations in the *PKP2* and *DSP* genes.

Material and methods. Three unrelated probands underwent a comprehensive molecular-genetic, clinical and instrumental examination, which included a 12-lead ECG, 24-hour ECG monitoring, transthoracic echocardiography, and cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement.

Results. The results of our clinical observations showed that in three studied patients with arrhythmogenic cardiomyopathy left ventricle involvement of various degree was found. The left ventricle damage was characterized by fibrous or fibro-fatty infiltration of the myocardium, as well as regional or global systolic dysfunction of different severity. The patients had pathogenic mutations c.1912C > T (p.Gln638*, rs397517012, rs397517012); c.1237C > T

(p.Arg413*, rs372827156) in the *PKP2* gene and a new probably pathogenic variant in the form of a c.3494delA deletion in the *DSP* gene. It was found that the mutation in the *DSP* gene was associated with a more pronounced systolic dysfunction and a greater percentage of fibrous replacement of the left ventricular myocardium compared with carriers of mutations in the *PKP2* gene. All patients had life-threatening ventricular arrhythmias with the need for implantation of a cardioverter-defibrillator.

Conclusion. Our clinical observations have shown that in patients with biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy, the detection of a mutation in the *DSP* gene is associated with a more pronounced systolic dysfunction and a higher percentage of fibrous replacement of the left ventricle myocardium compared with carriers of mutations in the *PKP2* gene.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, MRI, mutation, *PKP2* gene, *DSP* gene, cardioverter-defibrillator, clinical case.

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

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ ANST.EFIMOVA@GMAIL.COM

For citation: Svetlana M. Komissarova, Anastasiya A. Efimova, Natallia N. Chakova, Tatyana V. Dolmatovich, Ekaterina S. Rebeko, Larisa I. Plashchinskaya, Veronika Ch. Barsukevich, Asya A. Gusina. Analysis of the left ventricular involvement in patients with a biventricular phenotype of arrhythmogenic cardiomyopathy: a case series description. Eurasian heart journal. 2023;(1):78-85 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-78-85>

Received: 07.06.2022 | **Revision Received:** 23.07.2022 | **Accepted:** 09.01.2023

© Svetlana M. Komissarova, Anastasiya A. Efimova, Natallia N. Chakova, Tatyana V. Dolmatovich, Ekaterina S. Rebeko, Larisa I. Plashchinskaya, Veronika Ch. Barsukevich, Asya A. Gusina

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда правого (ПЖ) и/или левого желудочков (ЛЖ), которое может выступать в качестве субстрата для желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. К настоящему времени был расширен фенотипический спектр данной нозологии с идентификацией бивентрикулярной и лево-доминантной форм [2], что привело к использованию в последние годы более предпочтительного термина «аритмогенная кардиомиопатия» вместо «аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка», применяемого ранее [1]. Данный сдвиг парадигмы нашёл своё отражение в обновлённых в 2020 г. критериях диагностики АКМП, разработанных междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов медицинского факультета Университета Падуи [3]. В определении конкретной формы этого заболевания важную роль играет магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, которая стала «золотым стандартом» визуализации для оценки морфофункционального и структурного спектра поражения желудочков при АКМП [2, 3]. Последние исследования, основанные на аутопсии, генотип-фенотип корреляциях, и более широкое использование МРТ показали, что поражение ЛЖ возникает раньше, чем первоначально предполагалось, и встречается в более чем в 50% случаев АКМП [4, 5].

Распространённость аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ) в популяции в целом оценивается от 1:1000 до 1:5000 с учетом возможных недиагностированных случаев с легкими симптомами или без них [1].

АКМП в настоящее время считается генетически детерминированной кардиомиопатией, в основном вызываемой патогенными вариантами генов, кодирующих десмосомные и ассоциированные с ними белки [1]. Заболевание обычно имеет аутосомно-доминантный характер с возрастной неполной пенетрантностью. Патогенные варианты в десмосомных генах выявляются у 33-63% пробандов. Среди десмосомных генов наиболее частой причиной заболевания являются патогенные варианты гена *PKP2*, на которые приходится от 36 до 92% мутаций [6]. В предыдущих исследованиях их связывали с изолированным поражением ПЖ и типичным фенотипом АКПЖ [7]. В настоящей работе приведены результаты комплексного клиничко-инструментального и генетического исследования трех пациентов с бивентрикулярным фенотипом АКМП, проанализирована степень вовлеченности ЛЖ у носителей различных патогенных мутаций в десмосомных генах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Трём неродственным пробандам (мужчины 42 года, 40 лет и 23 года) было проведено клиничко-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях (ЭКГ-12), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ТТЭ) и МРТ сердца с отсроченным контрастным усилением (ОКУ).

Диагноз АКМП устанавливался согласно критериям, разработанным междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов медицинского факультета Университета Падуи [3]. Основанием для постановки «определенного» диагноза АКМП было наличие 2 больших, 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев из 6 разных категорий (морфофункциональные аномалии желудочков, структурные аномалии миокарда, аномалии деполяризации, аномалии реполяризации, желудочковые аритмии,

семейный анамнез/генетика). «Бивентрикулярный» вариант АКМП выставлялся при выявлении ≥ 1 морфофункциональной и/или структурной аномалии как ПЖ, так и ЛЖ, одновременно.

МРТ сердца было проведено на 1.5 Т томографе (Siemens Healthineers, Magnetom Aera) с использованием ЭКГ-синхронизации. Сканирование пациентов осуществлялось согласно стандартизованному протоколу для АКМП Общества Сердечно-сосудистого Магнитного Резонанса (SCMR) 2020 г. [8] и было дополнено выполнением нативного и постконтрастного T1-картирования миокарда с целью оптимизации и уточнения тканевых характеристик кардиальных структур.

Оценка фиброза миокарда методом ОКУ выполнялась с использованием двухмерных сегментированных последовательностей инверсия-восстановление через 10 минут после внутривенного введения контрастного вещества (гадобутрол, 0,15 ммоль/кг массы тела) в стандартных проекциях по короткой и длинной оси, а также в проекции выносящего тракта ПЖ (ВТПЖ) и 3-камерной проекции ПЖ. Вовлечение ЛЖ определялась как наличие ≥ 1 из следующих признаков: (1) снижение глобальной и/или нарушение локальной сократимости миокарда, (2) ОКУ субэпикардальной или интрамуральной локализации в одном и более сегментах ЛЖ в области межжелудочковой перегородки (МЖП) и/или свободной стенки ЛЖ (кроме точек соединения МЖП с желудочками).

Жировая инфильтрация оценивалась путем сравнения кино-изображений, T1-взвешенных изображений Turbo Spin Echo (TSE) с и без подавления сигнала от жировой ткани и постконтрастных изображений ОКУ, чтобы отличить нормальный эпикардальный жир от патологического фиброзно-жирового замещения миокарда. Оценка наличия жировой инфильтрации была дополнена выполнением нативного T1-картирования миокарда, где жир определялся на цветовых T1-параметрических картах визуально и количественно как зона с низкими значениями времени T1-релаксации по сравнению с неизмененным миокардом.

При СМ ЭКГ оценивали количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС), наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и другие нарушения ритма и проводимости.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на генетическом анализаторе MiSeq и NextSeq (Illumina). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием панели генов TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina) и Extended Cardio (Sophia Genetics). Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики 2015 г. [9]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. Генотипирование и анонимная публикация результатов проведены с письменного согласия пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сводная клиническая и генетическая характеристика наблюдаемых пациентов представлена в таблице.

Клинический случай №1

Пациент Ш. – 42-летний мужчина поступил в РНПЦ «Кардиология» с рецидивирующей пароксизмальной неустойчивой ЖТ с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) (рис. 1Б-Г).

На стандартной ЭКГ-12 зарегистрированы характерные аномалии реполяризации (рис. 1А). На серии СМ ЭКГ регистриро-

Таблица 1. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с бивентрикулярной АКМП.
Table 1. Clinical and genetic characteristics of patients with biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy

Характеристика	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Возраст постановки диагноза (лет)/пол	42/муж	32/муж	33/муж
Семейный анамнез	ВСС отца в 54 года	ВСС близких родственников в 25 и 40 лет	Неотягощен
Дебют пресинкопе/синкопе (возраст, лет)	32	22	33
Изменения на ЭКГ-12	Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6	Эпсилон волна, ДТА комплекса QRS ≥ 55 мс в отведениях V1-V3; низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях I, II, III, aVR, aVL, aVF	Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6; ДТА комплекса QRS ≥ 55 мс в отведениях V1-V3
ЖЭС по данным СМ ЭКГ (количество в сутки, тысяч)	2500-4000	2280	17526
ЖТ (устойчивая/неустойчивая)	есть/есть	есть	есть
Изменения по данным ТТЗ			
КДР ПЖ в 4-камерной позиции (мм)	33/63	32/56	40/80
ПЗР ПЖ (мм)	34	22	26
ФИП ПЖ (%)	59	-	-
TAPSE (мм)	23	-	-
КДО ЛЖ (мл)	97	107	202
ФВ ЛЖ (%)	55	65	44
Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ (ИЛС)	есть (1,31)	нет	есть (1,69)
Изменения по данным МРТ сердца			
иКДО ПЖ (мл/м ²)	107	86	95
ФВ ПЖ (%)	37	40	41
Нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ	есть	есть	есть
Наличие фиброза миокарда ПЖ	есть	есть	есть
иКДО ЛЖ (мл/м ²)	69	73	108
ФВ ЛЖ (%)	57	59	50
Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ/ количество сегментов	нет	есть/2	есть/11
Наличие фиброза миокарда ЛЖ	есть	есть	есть
% фиброза миокарда ЛЖ от общей массы миокарда ЛЖ	3,6	12,7	36,5
Наличие жировой инфильтрации миокарда ЛЖ	нет	есть	нет
Генетическая характеристика			
Мутации в гене	PKP2	PKP2	DSP

Сокращения: ДТА – длительность терминальной активации, ЭИ – экстрасистолический индекс, ЭЭФИ – эндокардиальное электрофизиологическое исследование, КДР – конечно-диастолический размер, ПЗР – переднезадний размер, ФИП – фракция изменения площади, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, КДО – конечно-диастолический объем, ИЛС – индекс локальной сократимости, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, ФВ – фракция выброса

вались частые ЖЭС, эпизоды неустойчивой ЖТ с морфологией ПБЛНПГ. При ТТЭ обнаружены зоны гипокинеза в базальных и средних нижних и перегородочных, верхушечном нижнем сегментах миокарда ЛЖ без снижения глобальной сократительной функции ЛЖ (см. табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 2) выявлено незначительное расширение полости ПЖ с систолической дисфункцией и нарушением локальной сократимости миокарда ПЖ в виде зон дискинеза и мелких аневризматических выпячиваний боковой и нижней стенок (см. табл. 1). При ОКУ определялся трансмуральный фиброз миокарда боковой и нижней стенок ПЖ, а также линейный субэпикардиальный фиброз боковой и нижней стенок ЛЖ.



Рисунок 1. ЭКГ-12 пациента Ш. Рисунок 1А. Инверсия зубца Т (указана чёрными стрелками) в грудных (V1-V6) отведениях. Рисунок 1Б-Г. ЭКГ-12 в отведениях I, aVL, V5. Желудочковая тахикардия с ЧСС 214 уд/мин и морфологией ПБЛНПГ

Figure 1. ECG-12 in patient Ш. Figure 1A. T-wave inversion (indicated by black arrows) in V1-V6 leads. Figure 1Б-Г. ECG-12 in leads I, aVL, V5. Ventricular tachycardia with a heart rate 214 beats/min and morphology of left bundle branch block



Рисунок 2. МРТ сердца пациента Ш. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции и по короткой оси в конечно-диастолическую фазу (А – кино-изображение; Б, В – ОКУ). Мелкие аневризматические выпячивания боковой стенки ПЖ (А – тонкие белые стрелки). Фиброз миокарда боковой и нижней стенок ПЖ (Б, В – белые головки стрелок), субэпикардиальный фиброз миокарда нижнебоковой стенки ЛЖ (В – красные головки стрелок)

Figure 2. Cardiac magnetic resonance findings in patient Ш. Images of the heart in four-chamber and short axis views, end-diastolic phase (A – cine image; Б, В – late gadolinium enhancement image). Small aneurysmal protrusions of the lateral wall of the right ventricle (A – thin white arrows). Myocardial fibrosis of the lateral and inferior walls of the right ventricle (Б, В – white arrowheads), subepicardial myocardial fibrosis of the inferolateral wall of the left ventricle (В – red arrowheads)

На основании данных МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ и 1 большой критерий для ЛЖ), наличия аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ), аномалий ЭКГ (1 большой критерий для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ),

отягощенной наследственности (1 малый критерий), пациенту Ш. был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП. С учетом риска рецидивирующей ЖТ и ВСС пациенту был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) и назначено лечение метопрололом сукцинатом 50 мг 2 раза в сутки.

По результатам генетического тестирования у пациента в 9 экзоне гена *PKP2* в гетерозиготном состоянии выявлен патогенный вариант V класса с.1912C > T (p.Gln638*, rs397517012), rs397517012), который приводит к преждевременной остановке синтеза белка плакофилина 2.

Клинический случай №2

Пациент П. – мужчина 32 лет. Поступил в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом «идиопатическая пароксизмальная устойчивая ЖТ из ПЖ, частая ЖЭС из ВТПЖ, частая предсердная экстрасистолия». В течение последних 10 лет у пациента наблюдались рецидивирующие пресинкопальные и синкопальные состояния, купирующиеся самостоятельно или посредством электроимпульсной терапии (ЭИТ).

На стандартной ЭКГ-12 зарегистрированы характерные аномалии деполяризации (рис. 3). При СМ ЭКГ выявлены частые одиночные и парные правожелудочковые экстрасистолы (см. табл. 1), пароксизмы неустойчивой ЖТ с морфологией ПБЛНПГ, частая предсердная экстрасистолия (ЭИ 2,5%).

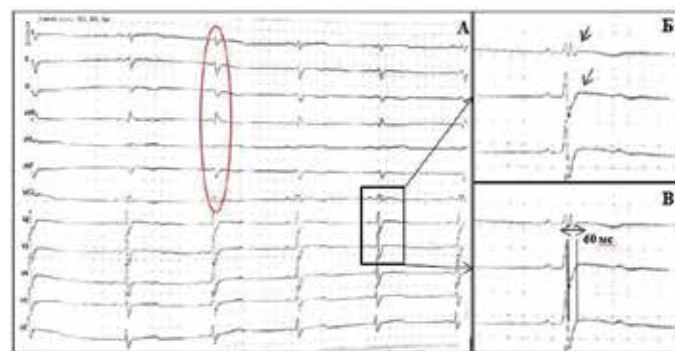


Рисунок 3. ЭКГ-12 пациента П. Рисунок 3А. Низкий вольтаж (<0,5 мВ) комплексов QRS в отведениях от конечностей (I, II, III, aVR, aVL, aVF) – выделены красным эллипсом. Рисунок 3Б. Чёрными стрелками указана эпсилон волна в правых прекардиальных отведениях (V1-V3). Рисунок 3В. ДТА комплекса QRS (60 мс) указана чёрной двусторонней стрелкой

Figure 3. ECG-12 of patient П. Figure 3A. Low voltage (<0,5 mV) QRS complexes in limb leads (I, II, III, aVR, aVL, aVF) are highlighted with a red ellipse. Figure 3Б. Black arrows indicate the epsilon wave in the right precordial leads (V1-V3). Figure 3В. The duration of terminal activation of the QRS complex (60 ms) is indicated by a black double-sided arrow

По данным МРТ сердца (рис. 4) выявлен региональный гипокинез средних боковых сегментов миокарда ЛЖ, обнаружено снижение глобальной и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде регионарного дискинеза перитрикуспидальной зоны и мелких аневризматических выпячиваний свободной стенки и выносящего тракта ПЖ (см. табл. 1). При ОКУ и нативном T1-картировании определялся фиброз миокарда ПЖ, зоны фиброзно-жирового замещения миокарда боковой и нижней стенок ЛЖ, мелкие фокусы жировой инфильтрации и фиброза миокарда МЖП.

Учитывая данные МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ, 1 большой и 1 малый критерий для ЛЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ), аномалий ЭКГ (2 малых критерия для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ),

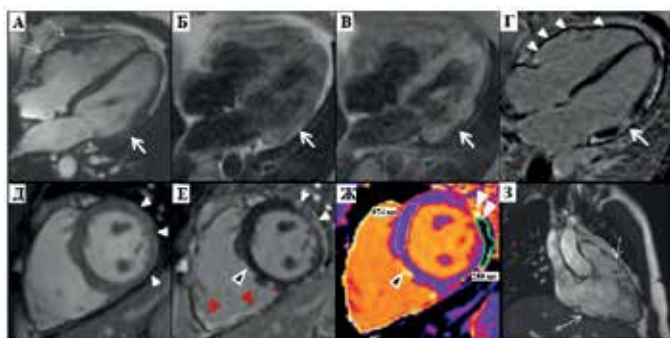


Рисунок 4. МРТ сердца пациента П. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции и по короткой оси в конечно-диастолическую фазу (А, Д, З – кино-изображения; Б – TSE; В – Fat-Saturated Turbo Spin Echo (TSE FS); Г, Е – ОКУ, Ж – нативное T1-картирование). Фиброз миокарда ПЖ (Г – белые головки стрелок, Е – красные головки стрелок) и аневризматические выпячивания стенок ПЖ (А, З – тонкие белые стрелки). Фиброзно-жировое замещение миокарда боковой стенки ЛЖ (А-Г – толстые белые стрелки; Д-Ж – белые головки стрелок), фокус фиброза миокарда МЖП (Е, Ж – черные головки стрелок с белым контуром). Участок жировой инфильтрации миокарда боковой стенки ЛЖ с низкими значениями времени нативной T1-релаксации (255 мс) (Ж – зелёный контур), участок неизменённого миокарда МЖП с нормальными значениями времени нативной T1-релаксации (974 мс)

Figure 4. Cardiac magnetic resonance findings in patient P. Images of the heart in four-chamber and short axis views, end-diastolic phase (A, D, Z – cine images; B – TSE; V – (TSE FS); G, E – late gadolinium enhancement images, Ж – native T1-mapping). Fibrosis of the right ventricle myocardium (Г – white arrowheads, E – red arrowheads) and aneurysmal protrusions of the right ventricle walls (A, Z – thin white arrows). Fibrofatty replacement of the left ventricle myocardium in the lateral wall (A-G – thick white arrows; D-Ж – white arrowheads), focal myocardial fibrosis in the interventricular septum (E, Ж – black arrowheads with a white outline). The area of fatty infiltration in the myocardium of the left ventricle lateral wall with low native T1 relaxation times (255 ms) (Ж – green outline), the area of unchanged myocardium of the interventricular septum with normal native T1 relaxation times (974 ms)

отягощенную наследственность (1 малый критерий) пациенту был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП, имплантирован ИКД и продолжено назначенное на амбулаторном этапе лечение соталолом 80 мг 2 раза в сутки.

При контроле работы ИКД через 1 месяц у пациента зарегистрированы эпизоды устойчивой ЖТ с ЧСС 190/мин и 245/мин, которые были успешно купированы как с помощью АТР-терапии (1 Burst), так и кардиоверсией (разряд 41J). Регистрация эпизодов ЖТ с различной ЧСС позволяет косвенно предположить различный источник желудочковой эктопии, в том числе и не зарегистрированные ранее на ЭКГ и СМ ЭКГ ЖТ левожелудочкового происхождения.

В результате проведенного генетического исследования у пациента обнаружен патогенный вариант V класса с.1237C > T (p.Arg413*, rs372827156) в 5 экзоне гена *PKP2*, приводящий к формированию преждевременного стоп-кодона.

Клинический случай №3.

Пациент Р. – мужчина 33 лет поступил в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом «идиопатическая частая ЖЭС, неустойчивые пароксизмы ЖТ с рецидивирующими пресинкопальными состояниями». На ЭКГ-12 выявлены характерные аномалии деполяризации и реполяризации (рис. 5).

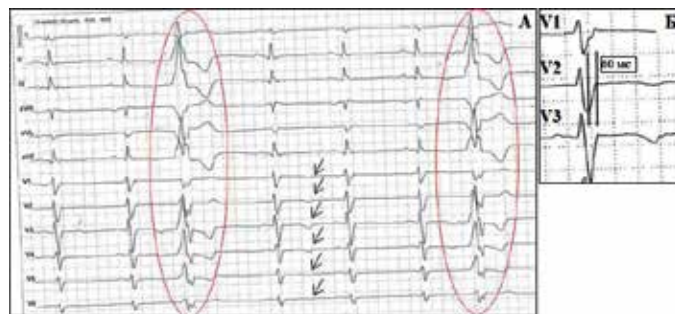


Рисунок 5. ЭКГ-12 пациента Р. Рисунок 5А. Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6 (чёрные стрелки); одиночные ЖЭС по типу ПБЛНПГ (красные эллипсы). Рисунок 5Б. Указана задержка терминальной активации (60 мс) комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях (V1-V3)

Figure 5. ECG-12 of patient P. Figure 5A. T-wave inversion in leads V1-V6 (black arrows); ventricular extrasystoles with left bundle branch block morphology (red ellipses). Figure 5B. The duration of terminal activation of the QRS complex (60 ms) in the right precordial leads (V1-V3) is indicated

При СМ ЭКГ зарегистрированы частые ЖЭС. На ТТЭ выявлена дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ (см. табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 6) определяется умеренное расширение полости и систолическая дисфункция ЛЖ с нарушением локальной сократимости миокарда в виде многочисленных зон гипокинеза (11/16 сегментов ЛЖ), а также снижение глобальной систолической функции и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде зон акинеза и гипокинеза нижней и боковой стенок без расширения полости (см. табл. 1). При ОКУ определяется трансмуральный фиброз миокарда приносящего и выносящего трактов, нижней стенки ПЖ, а также диффузный циркулярный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ.

Учитывая данные МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ, 1 большой и 2 малых критерия для ЛЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ, 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий реполяризации (1 большой критерий для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий деполяризации (1 малый критерий для ПЖ) пациенту был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП.

При выполнении пациенту эндокардиального электрофизиологического исследования выявлена ЖЭС двух различных морфологий, причём доминирующей являлась ЖЭС в области заднебазальной стенки ЛЖ. Выполнена радиочастотная абляция аритмогенного субстрата. В связи с высоким риском ВСС пациенту также была проведена эндокардиальная имплантация однокамерного ИКД и назначено медикаментозное лечение (метопролола сукцинат по 25 мг 2 раза в сутки).

При генетическом тестировании у пациента выявлен новый вероятно патогенный вариант мутации в виде делеции с.3494delA в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне гена *DSP*, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона p.Lys1165Argfs*10.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют, что наряду с поражением ПЖ у пациентов с АКМП, наблюдалась различная степень распространенности изменений ЛЖ. Эти результаты согласуются с современной концепцией, согласно которой АКМП является кардиомиопатией, поражающей оба желудочка в преобладающем числе случаев [10]. Данные МРТ сердца с ОКУ демонстрировали у исследованных пациентов морфофункциональный паттерн «гипокинетического, не-

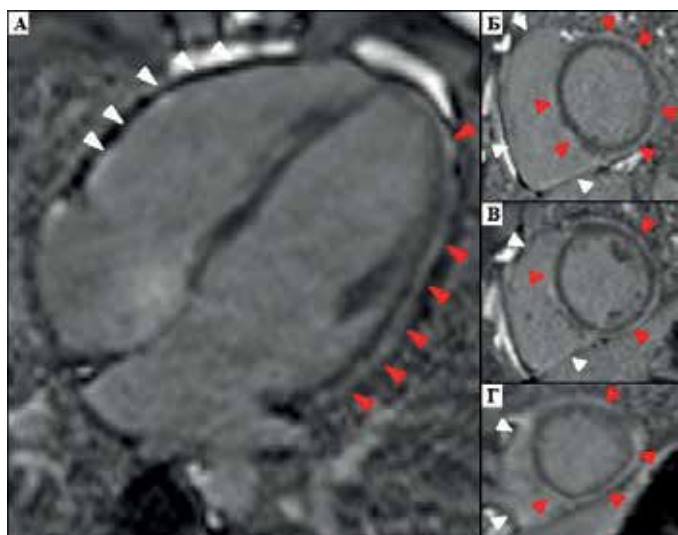


Рисунок 6. МРТ сердца пациента Р. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции (рис. 6А) и по короткой оси на уровне основания, средних и верхушечных отделов ЛЖ (рис. 6Б-Г) в конечно-диастолическую фазу, серии ОКУ. Фиброз миокарда боковой и нижней стенок ЛЖ (белые головки стрелок), циркулярный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ и МЖП (красные головки стрелок)

Figure 6. Cardiac magnetic resonance findings in patient P. Images of the heart in four-chamber (Fig. 6A) and short axis views at the basal, mid and apical levels of the left ventricle (Fig. 6Б-Г), end-diastolic phase, series of late gadolinium enhancement. Myocardial fibrosis of the lateral and inferior walls of the right ventricle (white arrowheads), circular subepicardial fibrosis of the left ventricle and interventricular septum myocardium (red arrowheads)

дилатированного и фиброзного» ЛЖ, для которого характерна легкая систолическая дисфункция и дилатация ЛЖ, или их отсутствие при наличии фиброзной или фиброзно-жировой инфильтрации миокарда ЛЖ. У трёх исследуемых пациентов объем полости ЛЖ колебался от нормального (ИКДО 69 мл/м²) до умеренно увеличенного (108 мл/м²) (см. табл. 1). Наиболее выраженные изменения ЛЖ наблюдались у пациента 3, носителя мутации в гене *DSP*, который продемонстрировал как наличие систолической дисфункции (ФВ ЛЖ 50% против 57% и 59% у пациентов 1 и 2, соответственно), так и более выраженное фиброзное замещение миокарда ЛЖ (процент фиброза 36,5% против 3,6% и 12,7% у пациентов 1 и 2, соответственно) по сравнению с двумя носителями мутаций в гене *PKP2* (см. табл. 1). У пациента 2 выявлена сопутствующая интрамиокардиальная жировая инфильтрация ЛЖ, которая располагалась преимущественно в зонах, соответствующих фиброзному замещению. Исследуемые пациенты с бивентрикулярным фенотипом АКМП показали типичные паттерны ЭКГ-12, такие как нарушения реполяризации в виде инверсии зубца Т в правых или по всем прекардиальным отведениям; нарушения деполяризации в виде задержки терминальной активации комплекса QRS и эпислон волны в правых прекардиальных отведениях, низкого вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей. Эти ЭКГ аномалии отражают замещение массы миокарда желудочков электрически инертной фиброзно-жировой тканью, которая в основном затрагивает приносящий, выносящий отделы и верхушку ЛЖ, а также заднебазальную (68%) и переднебоковую (58%) стенки ЛЖ – так называемый «четырёхугольник дисплазии» [2, 3, 10]. Более того, у всех пациентов наблюдались желудочковые аритмии, неустойчивые и устойчивые гемоди-

намически значимые ЖТ, потребовавшие имплантации ИКД с целью вторичной профилактики ВСС.

В результате генотипирования у двух пациентов с бивентрикулярной АКМП выявлены патогенные мутации в гене *PKP2*: с.1912C > T (p.Gln638*, rs397517012), rs397517012) в 9 экзоне, которая приводит к преждевременной остановке синтеза белка плакофилина 2 – у пациента 1 и с.1237C > T (p.Arg413*, rs372827156) в 5 экзоне, приводящая к формированию преждевременного стоп-кодона – у пациента 2. У пациента 3 с более выраженным поражением ЛЖ выявлен новый вероятно патогенный вариант мутации в виде делеции с.3494delA в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне гена *DSP*, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона p.Lys1165Argfs*10.

Несмотря на множество проведенных исследований взаимосвязь генотип-фенотип при АКМП до конца не изучена. В обширной работе Casella M. et al. (2020), включившей 101 пациента с АКМП, были проанализированы различные фенотипические варианты данной нозологии и долгосрочный прогноз [11]. В исследовании у пациентов с бивентрикулярным фенотипом АКМП были выявлены мутации в генах *PKP2* (50%), *DSP* (25%) и *DSG2* (25%) и продемонстрировано, что носители неклассических форм АКМП (леводоминантного и бивентрикулярного вариантов) имели худший долгосрочный прогноз в отношении аритмического риска по сравнению с классической АКПЖ. Mattesi G. et al. (2021) опубликовали данные, суммирующие накопленную информацию о генетической основе и ее корреляции с различными фенотипами АКМП [12]. Интересно отметить, что бивентрикулярный фенотип наблюдался у носителей мутаций в таких генах, как *JUP*, *DSG2*, *DSC2*, *TMEM43*, *LMNA*, *DES*, *CTNNA3*, *PLN*, *TTN*, *SCN5A*, *CDH2*, а также *PKP2* и *DSP*, которые были выявлены у пациентов в нашем исследовании.

Отмечено, что у пациентов с мутациями в гене *DSP* в 4 раза выше вероятность ВСС, дисфункции ЛЖ и симптомов сердечной недостаточности по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*. У обладателей генетических нарушений в генах *PLN*, *DSP*, *DSG2* и *DSC2* также выявлена более высокая частота дисфункции ЛЖ по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2* [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения показали, что среди трёх анализируемых пациентов с бивентрикулярным фенотипом АКМП более выраженная систолическая дисфункция и больший процент фиброзного замещения миокарда ЛЖ наблюдались у носителя мутации в гене *DSP* по сравнению с двумя носителями мутаций в гене *PKP2*, у которых была выявлена минимальная или умеренная степень вовлечения ЛЖ. В серии исследуемых случаев патогенные мутации в гене *PKP2* и новая вероятно патогенная мутация в гене *DSP* у пациентов с бивентрикулярной АКМП были ассоциированы с жизнеугрожающими аритмиями с необходимостью имплантации ИКД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corrado D., Basso C., Judge D.P. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345. PMID: 28912183.
2. Corrado D., van Tintelen P.J., McKenna W.J. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020 Apr 7;41(14):1414-1429. doi: 10.1093/eurheartj/ehz669. PMID: 31637441; PMCID: PMC7138528.
3. Corrado D., Perazzolo Marra M., Zorzi A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020 Nov 15;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561223.

4. Cipriani A., Bauce B., De Lazzari M. et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 3;9(5):e014628. doi: 10.1161/JAHA.119.014628. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32114891; PMCID: PMC7335583.
5. De Lazzari M., Zorzi A., Cipriani A. et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018 Nov 20;7(22):e009855. doi: 10.1161/JAHA.118.009855. PMID: 30571483; PMCID: PMC6404435.
6. Gandjbakhch E., Redheuil A., Pousset F. et al. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 14;72(7):784-804. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.065. PMID: 30092956.
7. Bhonsale A., Groeneweg J.A., James C.A. et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015 Apr 7;36(14):847-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu509. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616645.
8. Kramer C.M., Barkhausen J., Bucciarelli-Ducci C. et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020 Feb 24;22(1):17. doi: 10.1186/s12968-020-00607-1. PMID: 32089132; PMCID: PMC7038611.
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
10. Corrado D., Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart.* 2021 Jul 13;heartjnl-2020-316944. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316944. Epub ahead of print. PMID: 34257076.
11. Casella M., Gasperetti A., Gaetano F. et al. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-classical phenotypes-a real-world assessment of a novel prediction model: does the subtype really matter. *Europace.* 2020 May 1;22(5):797-805. doi: 10.1093/europace/euz352. PMID: 31942607.
12. Mattesi G., Cipriani A., Bauce B. et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J Clin Med.* 2021 May 20;10(10):2212. doi: 10.3390/jcm10102212. PMID: 34065276; PMCID: PMC8160676.
13. Cipriani A., Perazzolo Marra M., Bariani R. et al. Differential diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: phenocopies versus disease variants. *Minerva Med.* 2021 Apr;112(2):269-280. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06782-8. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32700864.



Алиева Р.Б., Фозилов Х.Г., *Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Мусабаев М.М.,
Кан Л.Э., Ким А.Р., Ходиметова Ш.А.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА И КУРЦЕТИНА НА БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ COVID-19 («ДОЛГИЙ COVID»)

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ МЗ
РУз, улица Осиё, дом 4, Мирзо-Улугбекский район, г. Ташкент 100052, УЗБЕКИСТАН

***Ответственный автор:** Шек Александр Борисович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (РСНПМЦК МЗ РУз), улица Осиё, дом 4, Мирзо-Улугбекский район, г. Ташкент 100052, Узбекистан, факс: (99871) 2341667, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2354-1785

Алиева Рано Бурхановна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (РСНПМЦК МЗ РУз), ORCID: 0000-0003-3936-0815

Фозилов Хуршид Гайратович, к.м.н., директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (РСНПМЦК МЗ РУз), ORCID: 0000-0001-9195-7649

Хошимов Шавкат Уразалиевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0003-0510-336X

Мусабаев Мурат Мухтарович, заведующий клинико-биохимической лабораторией, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0002-6989-8950

Кан Лиля Эдуардовна, младший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0002-5606-6645

Ким Андрей Рудольфович, младший научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID: 0000-0002-4476-3910

Ходиметова Шоира Ашировна, научный сотрудник лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

РЕЗЮМЕ

Цель: Сравнить влияние монотерапии аторвастатином и комбинированного применения аторвастатина с курцетином (смесь биофлавоноидов куркумина и кверцетина) на липидный спектр и биомаркеры воспаления у больных нестабильной стенокардией, после COVID-19 («Долгий COVID»).

Материал и методы. Проведено открытое простое сравнительное рандомизированное исследование 186 больных с диагнозом: ИБС. Прогрессирующая стенокардия напряжения, в том числе 77 (I группа) пациентов, у которых дестабилизация стенокардии возникла вследствие перенесенного COVID-19 в течение 4-8 недель до включения в исследование, и 109 пациентов (II группа), у которых дестабилизация не имела связи с перенесенной инфекцией.

Результаты: В I группе уровень вЧС-реактивного белка [5,4 (2,06-7,4)

г/л и IL-6 8,6 (5,4-10,3) пг/мл] был выше ($P < 0,05$), чем во II группе больных [3,8 (1,2-4,0) г/л и 6,9 (2,2-10,2) пг/мл], соответственно. В I подгруппе больных, перенесших COVID-19, монотерапия аторвастатином ($n = 43$) не оказала значительного эффекта при двухмесячном лечении, тогда как во II подгруппе комбинированное применение аторвастатина с курцетином ($n = 34$) в течение 2 месяцев снизило уровень вЧСРБ на 49,0% ($P < 0,05$) и IL-6 на 40,0% ($P < 0,05$).

Заключение. У больных нестабильной стенокардией после COVID-19 комбинированное лечение аторвастатином с курцетином снижало концентрацию биомаркеров воспаления в отличие от монотерапии аторвастатином.

Ключевые слова: долгий COVID, нестабильная стенокардия, куркумин, кверцетин.

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

Конфликт интересов. Отсутствует.

Источники финансирования. Исследование выполнено по гранту Министерства инновационного развития Республики Узбекистан (№ государственной регистрации PZ-202007041).

✉ [CARDIOCENTER@MAIL.RU](mailto:cardiocenter@mail.ru), [SHEK-999@MAIL.RU](mailto:shek-999@mail.ru)

Для цитирования: Алиева Р.Б., Фозилов Х.Г., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Мусабаев М.М., Кан Л.Э., Ким А.Р., Ходиметова Ш.А. Влияние комбинированного применения аторвастатина и курцетина на биомаркеры воспаления у больных нестабильной стенокардией, после COVID-19 («Долгий COVID»). Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1):86-92, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-86-92>

Рукопись получена: 22.08.2022 | Рецензия получена: 15.10.2022 | Принята к публикации: 22.11.2022

© Алиева Р.Б., Фозилов Х.Г., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Мусабаев М.М., Кан Л.Э., Ким А.Р., Ходиметова Ш.А.

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Rano B. Alieva, Khurshid G. Fozilov, *Aleksandr B. Shek, Shavkat U. Khoshimov,
Murat M. Musabaev, Liliya E. Kan, Andrey R. Kim, Shoir A. Khodimetova

EFFECTS OF THE COMBINED USE OF ATORVASTATIN AND CURCETIN ON INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AFTER COVID-19 (“LONG COVID”)

REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR CARDIOLOGY, MINISTRY OF HEALTH OF THE
REPUBLIC OF UZBEKISTAN, 4 OSIYO STREET, MIRZO-ULUGBEK DISTRICT, TASHKENT 100052, UZBEKISTAN

***Corresponding author: Aleksandr B. Shek**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of IHD and Atherosclerosis, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Osiyo street, house 4, Mirzo-Ulugbek district, Tashkent 100052, Uzbekistan, fax: (99871) 2341667, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2354-1785

Rano B. Alieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0003-3936-0815

Khurshid G. Fozilov, Cand. of Sci. (Med.), Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0001-9195-7649

Shavkat U. Khoshimov, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0003-0510-336X

Murat M. Musabaev, Head of Clinical and Biochemical Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0002-6989-8950

Liliya E. Kan, Junior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0002-5606-6645

Andrey R. Kim, Junior Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, ORCID: 0000-0002-4476-3910

Shoir A. Khodimetova, Researcher, IHD Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology

ABSTRACT

Objective: To compare the effects of atorvastatin monotherapy and the combination of atorvastatin with curcetin (a mixture of the bioflavonoids curcumin and quercetin) on lipid profile and inflammatory biomarkers in patients with unstable angina after COVID-19 (“Long COVID”).

Material. An open simple comparative randomized study was conducted in 186 patients with unstable angina, including 77 (Group I) in whom angina destabilization occurred as a result of COVID-19 during 4-8 weeks prior to inclusion in the study, and 109 patients (Group II) in whom destabilization was not associated with infection.

Results: In group I, the level of hsC-reactive protein [5,4 (2,06-7,4) g/l and

IL-6 8,6 (5,4-10,3) pg/ml] was higher ($P < 0,05$) than in group II patients [3,8 (1,2-4,0) g/l and 6,9 (2,2-10,2) pg/ml], respectively. In subgroup I of patients after COVID-19, atorvastatin monotherapy ($n = 43$) did not have a significant effect after two months of treatment, while in subgroup II the combined use of atorvastatin with curcetin ($n = 34$) for 2 months reduced the level of hsCRP by 49,0% ($P < 0,05$) and IL-6 by 40,0% ($P < 0,05$).

Conclusion. In patients with unstable angina after COVID-19, combination treatment with atorvastatin and curcetin reduced concentrations of inflammatory biomarkers compared with atorvastatin monotherapy.

Key words: long COVID, inflammation biomarkers, curcumin, quercetin.

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

Conflict of Interest. No.

Source of financing. The study was supported by a research grant from the Ministry of Innovative Development of Uzbekistan (State Registration No. PZ-202007041).

✉ [CARDIOCENTER@MAIL.RU](mailto:cardiocenter@mail.ru), [SHEK-999@MAIL.RU](mailto:shek-999@mail.ru)

For citation: Rano B. Alieva, Khurshid G. Fozilov, Aleksandr B. Shek, Shavkat U. Khoshimov, Murat M. Musabaev, Liliya E. Kan, Andrey R. Kim, Shoir A. Khodimetova. Effects of the combined use of atorvastatin and curcetin on inflammatory biomarkers in patients with unstable angina after COVID-19 (“Long COVID”). Eurasian heart journal. 2023;(1):86-92 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-86-92>

Received: 22.08.2022 | **Revision Received:** 15.10.2022 | **Accepted:** 22.11.2022

© Rano B. Alieva, Khurshid G. Fozilov, Aleksandr B. Shek, Shavkat U. Khoshimov, Murat M. Musabaev, Liliya E. Kan, Andrey R. Kim, Shoir A. Khodimetova
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – пандемия XXI века – является в то же время наиболее частой причиной сердечно-сосудистых осложнений на современном этапе. Появляется всё больше доказательств, что некоторые пациенты испытывают длительные симптомы, часто затрагивающие несколько органов и систем, после начального периода острой инфекции COVID-19. В исследовании Puntmann V. et al. [1] у 100 больных через 2 месяца (в среднем 71 день) после выздоровления от COVID-19 магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила поражение сердца у 78 пациентов (78%) и продолжающееся воспаление миокарда у 60 пациентов (60%). В другом исследовании Kotecha T. et al [2] среди 148 тяжёлых больных с повышенным уровнем тропонинов и высокочувствительного С-реактивного белка, выписанных после COVID-19, поражение миокарда по данным МРТ было обнаружено у 54% (80/148). Thornton G. et al [3] определили, что среди 90 пациентов после тяжелой, потребовавшей госпитализации инфекции COVID-19, через 2 месяца после выписки 32 (36%) имели индуцированные аденозином регионарные дефекты перфузии, свидетельствующие об ишемии миокарда, 26 из 32 имели хотя бы один сегмент без предшествующего инфаркта. Согласно рекомендациям NICE в Великобритании и в США, это получило название «Долгий COVID» [4]. Вирус COVID-19 может быть выделен у пациентов в течение 3 недель после развития острых симптомов, но в последующем могут сохраняться стойкие симптомы, не связанные с его присутствием [5,6,7].

Целью исследования было сравнить влияние монотерапии аторвастатином и комбинированного применения аторвастатина с курцетином (смесь биофлавоноидов куркумина и кверцетина) на липидный спектр и биомаркеры воспаления у пациентов с нестабильной стенокардией, перенёсших COVID-19 («Долгий COVID»).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 186 больных с диагнозом ИБС. Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия (класс IIB по классификации E. Braunwald et al., 1989) в возрасте 35-70 лет, в том числе 77 пациентов, перенёсших COVID-19 в течение 4-8 недель до включения в исследование (1 группа), и 109 пациентов, у которых заболевание не имело связи с перенесённой инфекцией (2 группа).

Диагноз COVID-19 устанавливался в случае одного или нескольких подтверждений: 1) положительный тест ПЦР, 2) МСКТ лёгких, 3) выписка из стационара. Верификация диагноза нестабильной стенокардии проводилась на основании жалоб, анамнеза, динамики на ЭКГ (преходящая ST-депрессия более 1 мм, отсутствие элевации ST), отсутствия повышения АЛТ, АСТ, КФК, в сомнительных случаях – определения тропонина I. Для оценки тяжести течения заболевания также использовались данные суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), тредмил-теста (после стабилизации состояния).

Базисная терапия включала: двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель), при непереносимости аспирина – только клопидогрель, при непереносимости клопидогреля – только аспирин; бета-блокаторы (бисопролол, 80%) в индивидуально подобранных дозах; ингибиторы АПФ (70%); длительно действующие нитраты (60%).

В группе больных, перенёсших COVID-19 (n = 77), аторвастатин назначали в стартовой дозе 20 мг/сут, так как «Долгий COVID» приводит к ослаблению антиоксидантной функции печени вследствие системного воспаления, гипоксии, коагулопа-

тии и побочных эффектов лекарств [8-11], также нередко наблюдаются ослабление скелетной мускулатуры и саркопения [12-14]. При отсутствии симптомов непереносимости (SAMS, гастроинтестинальные расстройства) дозу аторвастатина увеличивали до 40 мг/сут.

В Узбекистане в 2014 году официально зарегистрирован и рекомендован для лечения дислипидемии комбинированный липидмодифицирующий препарат курцетин [смесь флавоноида кверцетина из софоры японской (0,05 г) и куркуминоидов из корневищ куркумы длинной (0,25 г) производства «Navkar group», Узбекистан].

Терапевтическая доза курцетина на старте составила 300 мг 2 раза в сутки, при отсутствии симптомов непереносимости (гастроинтестинальные расстройства) через 1 месяц дозу увеличивали до 2 капсул 2 раза в день. В 2 случаях (гастроинтестинальные расстройства, возможно связанные с перенесённым Covid-19) стартовую дозу курцетина уменьшили до 300 мг 1 раз в сутки в начале лечения и в 10 случаях с 600 мг 2 раза в сутки до 300 мг 2 раза в сутки после 1 месяца лечения.

Оценка липидного спектра крови. Концентрацию общего холестерина (общий ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas с 311 Roche-Hitachi (Германия) с помощью тест-систем Roche-Hitachi энзиматическим колориметрическим методом. Содержание холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли путем расчета по формуле Фридвальда.

Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вЧС-РБ) определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas с 311 Roche-Hitachi (Германия).

Содержание аполипопротеинов А-1, В определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания) с помощью метода иммунотурбидиметрии с использованием моноспецифических антител к человеческому апо-В и апо-А.

Определение концентрации Лп (а) (мг/дл) в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на биохимическом автоматическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания) с использованием латексных частиц, покрытых антителами к Лп (а) человека. Агглютинация происходит из-за реакции антиген-антител Лп (а) в образце и анти-Лп (а), абсорбированным частицами латекса. Эта агглютинация определяется как изменение поглощения (или «оптической плотности») при 700 нм, пропорциональное концентрации Лп (а) в образце.

Содержание интерлейкина-6 (IL-6) определяли в сыворотке крови на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas с311 (Roche, Германия) закрытого типа с помощью тест-систем фирмы Roche.

Метод основан на принципе «сэндвича». Общая продолжительность анализа 18 минут:

- 1-я инкубация: 30 мкл образца инкубируется с биотинилированным моноклональным IL-6-специфичным антителом.
- 2-я инкубация: после добавления моноклональных IL-6-специфичных антител, меченных рутениевым комплексом, и микрочастиц, покрытых стрептавидином, антители формируют сэндвич-комплекс с антигеном в образце.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в резуль-

тате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются не связавшиеся вещества. После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.

▪ Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде набора реагентов.

Для контроля качества был использован контроль PreciControl Multimarker.

Анализатор автоматически рассчитывал концентрацию анализируемого маркера в каждой пробе в пг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы Statistica 10.0. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($m \pm SD$) при нормальном распределении признаков или медианы с нижним и верхним квартилем ($Me [LQ-UQ]$) при непараметрическом распределении. Анализ вида распределения проводился с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента для межгруппового анализа. Если распределение исследуемых переменных отличалось от нормального, использовались тесты непараметрического

анализа: критерий знаковых рангов Уилкоксона для сравнения двух зависимых выборок, согласованных выборок или повторных измерений; U-критерий Манна-Уитни для двух независимых групп и критерий Краскела-Уоллиса ANOVA для нескольких независимых групп. Чтобы найти различия между качественными статистическими показателями, использовался метод χ^2 вместе с точным критерием Фишера для небольших выборок.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике, учёным советом Республиканского специализированного центра кардиологии, Узбекистан.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 1 этапе лечения 186 больных с диагнозом ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения были рандомизированы в группы с дестабилизацией, вызванной (I группа) и не вызванной Covid-19 (II группа). Изучаемые группы достоверно не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела, наличию гипертонической болезни, сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе (табл. 1). В I группе пациентов, переболевших Covid-19, 21 (27,3%) пациент в анамнезе перенёс чрескожное коронарное вмешательство и 4 (5,2%) – аортокоронарное шунтирование, а во II группе – 14 (12,8%) и 7 (6,4%), соответственно.

Таблица 1. Исходные клинические, гемодинамические и биохимические показатели больных ИБС в зависимости от Covid-19 в анамнезе ($M \pm SD$), n (%)

Table 1. Initial clinical, hemodynamic and biochemical parameters of patients with coronary artery disease depending on Covid-19 in history ($M \pm SD$), n (%)

Показатели	I группа (n = 77) После Covid-19	II группа (n = 109) Без Covid-19
Возраст, лет	58,2 $\pm$ 10,5	58,0 $\pm$ 11,1
Пол (муж/жен), n (%)	37/40 (48%/52%)	57/52 (52%/48%)
ИМТ	30,7 $\pm$ 5,6	30,8 $\pm$ 5,4
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (54,5%)	61 (56%)
Сахарный диабет 2 типа n (%)	14 (18%)	30 (27,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (24,7%)	20 (18%)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	21 (27,3%)	14 (12,8%)
АКШ в анамнезе, n (%)	4 (5,2%)	7 (6,4%)
Общий ХС, мг/дл	201,3 $\pm$ 53,3	204,2 $\pm$ 63,6
ТГ, мг/дл ^	167,5 (111-199)	182,7 (107-250)
ХС ЛПНП, мг/дл	117,4 $\pm$ 47,5	117,7 $\pm$ 60,3
ХС ЛПВП, мг/дл	48,0 $\pm$ 12,4	46,9 $\pm$ 13,0
ХСЛПОНП, мг/дл ^	33,5 (22-40)	36,6 (21-50)
КА, отн.ед.	3,4 $\pm$ 1,3	3,6 $\pm$ 1,4
Глюкоза, ммоль/л	5,6 $\pm$ 1,2	5,8 $\pm$ 1,3
Апо А-I, мг/дл	147,7 $\pm$ 20,4	146,8 $\pm$ 24,9
Апо В, мг/дл	105,5 $\pm$ 33,8	102,5 $\pm$ 32,2
АпоВ/АпоА-I, ед	0,73 $\pm$ 0,2	0,71 $\pm$ 0,2
Лп (а), мг/дл ^	35,4 (8,5-57,5)	30,5 (6,0-43,3)
вЧСРБ, г/л ^	5,4 (2,06-7,4) *	3,8 (1,2-4,0)
IL-6, пг/мл ^	8,6 (5,4-10,3) *	6,9 (2,2-10,2)

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm SD$, ^ – медиана (межквартильный интервал) и категориальных переменных в виде абсолютных значений и процента, * $P < 0,05$

Note: results are presented as $M \pm SD$, ^ – median (interquartile interval) and categorical variables as absolute values and percentages, * $P < 0,05$

Больные в изучаемых группах достоверно не различались при сравнении исходных показателей уровня липидов крови: общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП и коэффициента атерогенности (КА), аполипопротеина AI, аполипопротеина B, соотношению АпоВ/АпоА-I и липопротеина (а). Однако в I группе больных ИБС, переболевших Covid-19, уровень биомаркёров воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка 5,4 (2,06-7,4) г/л и IL-6 8,6 (5,4-10,3) пг/мл – был достоверно выше ($P < 0,05$), чем во II группе – 3,8 (1,2-4,0) г/л и 6,9 (2,2-10,2) пг/мл, соответственно, что подтверждает вклад остаточного постковидного воспаления в течение заболевания у перенесших Covid-19 больных (табл. 1).

Сравнение гиполипидемического и противовоспалительного эффекта аторвастатина ($n = 43$) и комбинированного применения аторвастатина с курцетином ($n = 34$) было выполнено у 77 больных нестабильной стенокардией, перенесших Covid-19. Больные, рандомизированные в подгруппы, не отличались по возрасту, полу, наличию гипертонической болезни, сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе (табл. 2). В подгруппе монотерапии аторвастатином 14 (32,5%) больных в анамнезе перенесли чрескожное коронарное вмешательство и 1 (2,3%) – аортокоронарное шунтирование, а в подгруппе комбинированной терапии – 7 (20,6%) и 3 (8,8%), соответственно (табл. 3).

Таблица 2. Общая клинико-гемодинамическая характеристика обследованных ($M \pm SD$), n (%)

Table 2. General clinical and hemodynamic characteristics of the examined ($M \pm SD$), n (%)

Показатели	I подгруппа ($n = 43$) После Covid-19 (аторвастатин)	II подгруппа ($n = 34$) После Covid-19 (аторвастатин и курцетин)
Возраст, лет	58,6 $\pm$ 9,9	57,7 $\pm$ 12,1
Пол (муж/жен), n (%)	21/22 (49%/51%)	16/18 (47%/53%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	25 (58%)	17 (50%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (25,6%)	8 (23,5%)
Сахарный диабет 2 типа n (%)	11 (25,6%)	3 (8,8%)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	14 (32,5%)	7 (20,6%)
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (2,3%)	3 (8,8%)

У больных ИБС, перенёсших Covid-19, аторвастатин в виде монотерапии ($n = 43$) и комбинированного лечения с курцетином ($n = 34$) одинаково снижал уровень общего ХС, ХС ЛПНП и КА, однако комбинированное лечение обладало более выраженным гиполипидемическим эффектом в отношении снижения АпоВ и соотношения АпоВ/АпоА-I (табл. 3). Исходный уровень высокочувствительного С-реактивного белка и IL-6 у 77 больных ИБС, перенёсших Covid-19, как ранее отмечалось, был выше, чем у пациентов без COVID-19. Исходный уровень вЧСРБ и IL-6 не отличался в I и II подгруппе больных, перенёсших Covid-19. При этом монотерапия аторвастатином не оказала достоверного эффекта на биомаркеры остаточного воспаления при двухмесячном лечении, тогда как в подгруппе комбинированного лечения аторвастатином и курцетином достигнутый уровень вЧСРБ и IL-6 через 2 месяца оказался на

49,0% ($P < 0,05$) и на 40,0% ($P < 0,05$), соответственно, ниже, чем в I подгруппе.

В обеих сравниваемых подгруппах 2-месячное лечение было безопасным в отношении уровня АЛТ, АСТ, уровня общего билирубина, общей креатинфосфокиназы (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирусная инфекция COVID-19 напрямую может привести к нестабильности бляшки и инфаркту миокарда I типа вследствие повреждения эндотелия и обструкции коронарной артерии, но может спровоцировать и инфаркт миокарда II типа за счет ишемии вследствие увеличения потребности миокарда в кислороде по мере ухудшения состояния пациентов. Ухудшение коронарного кровотока может быть вызвано также нарушением микроциркуляторного кровообращения вследствие системного васкулита, микроэмболизации при ОКС или по причине диссеминированного нарушения кровотока вследствие гиперкоагуляции [15].

«Долгий» COVID включает в себя продолжающиеся признаки и симптомы COVID-19 в течение 4–12 недель после острой инфекции и/или персистенции или развития признаков и симптомов в течение 12 недель после начала инфекции COVID-19 [16]. У пациентов с наибольшей вирусной нагрузкой (>1000 копий) также была повышена экспрессия цитокинов [17]. Это повышение экспрессии коррелировало с тяжестью сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем цитокины также были предложены в качестве маркера механизма повреждения сердца и сосудов, приводящего вследствие эндотелиальной дисфункции к нестабильности бляшки, инфаркту и повреждению миокарда [18].

У пациентов с COVID-19 среднесрочные и долгосрочные сердечно-сосудистые последствия могут быть вызваны усилением передачи сигналов IL-6. Экспериментальные данные подтверждают атерогенную роль IL-6, а также его влияние на сердечный фиброз и недостаточность [19]. Цитокин IL-6 увеличивает экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках человека *in vitro* [20], в то же время стимуляция макрофагов человека окисленными ЛПН приводит к повышенному высвобождению IL-6 [21].

Проводятся исследования эффекта и безопасности использования при COVID-19 препарата колхицина на основе алкалоида безвременника осеннего, широко используемого в лечении подагры [22,23], однако есть сообщения о побочных эффектах, в основном связанных с желудочно-кишечными нарушениями у 25% больных [24].

Альтернативой является исследование эффективности природных противовоспалительных и противовирусных препаратов: берберин [25,26], кверцетин [27,28], куркумин [29,30] и другие [31], которые в большинстве случаев изучаются и используются для лечения острой вирусной инфекции. В экспериментальных исследованиях *in vitro* показано увеличение противовоспалительного эффекта комбинации куркумина и кверцетина у крыс [32], а также их синергизм в усилении не только противовоспалительной, но и антимикробной активности [33].

Результаты проведенного исследования подтвердили синергизм действия куркумина и кверцетина в отношении избыточного резидуального воспаления, вызванного инфекцией COVID-19 у больных ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с нестабильной стенокардией после COVID-19 комбинированное лечение аторвастатином и курцетином достоверно снижало концентрацию биомаркеров воспаления в отличие от монотерапии аторвастатином.

Таблица 3. Динамика уровня липидов крови, глюкозы, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых группах ($M \pm SD$)
Table 3. Dynamics of blood lipids, glucose, biomarkers of lipid metabolism and inflammation in the study groups ($M \pm SD$)

Показатели	I подгруппа (n = 43) После Covid-19 (аторвастатин)		II подгруппа (n = 34) После Covid-19 (аторвастатин и курцетин)	
	исход	2 месяца после лечения	Исход	2 месяца после лечения
Общий ХС, мг/дл	202,2 $\pm$ 59,5	161,5 $\pm$ 33,6***	200,2 $\pm$ 45,0	165,6 $\pm$ 26,4**
ТГ, мг/дл [^]	171,6 (122-222)	174,2 (108-236)	162,4 (102-184)	135,8 (92-147)
ХС ЛПНП, мг/дл	116,7 $\pm$ 48,2	78,8 $\pm$ 28,5***	118,3 $\pm$ 47,3	85,8 $\pm$ 33,2**
ХС ЛПВП, мг/дл	46,6 $\pm$ 12,3	47,0 $\pm$ 12,6	49,7 $\pm$ 12,4	51,2 $\pm$ 11,8
ХСЛПОНП, мг/дл [^]	34,3 (24-44)	34,7 (22-47)	32,5 (20-37)	27,2 (18-29)
КА, отн.ед.	3,5 $\pm$ 1,3	2,8 $\pm$ 1,0**	3,3 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 0,9**
Глюкоза, ммоль/л	5,8 $\pm$ 1,3	5,7 $\pm$ 1,5	5,3 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 0,5 [^]
Апо А-I, мг/дл	147,4 $\pm$ 27,3	147,7 $\pm$ 20,1	147,8 $\pm$ 16,6	155,3 $\pm$ 28,1
Апо В, мг/дл	85,1 $\pm$ 12,4	79,7 $\pm$ 20,6	117,4 $\pm$ 36,9	95,2 $\pm$ 24,1*
АпоВ/АпоА-I, ед	0,60 $\pm$ 0,2	0,54 $\pm$ 0,1	0,80 $\pm$ 0,3 ^{^^}	0,63 $\pm$ 0,2*
ЛП (а), мг/дл [^]	30,8 (7-44)	34,2 (6-48)	41,7 $\pm$ 33,9 (12-81)	41,6 (15-66)
вчСРБ, г/л [^]	6,2 (2,82-8,9)	4,7 (1,47-5,07)	4,5 (1,76-6,745)	2,3*** [^] (1,09-2,7)
IL-6, пг/мл [^]	8,7 (5,13-10,87)	9,6 (7,27-11,31)	8,5 (5,39-9,97)	5,1*** [^] (1,5-6,355)

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm SD$, [^] – медиана (межквартильный интервал) и категориальных переменных в виде абсолютных значений и процента.

[^] $P < 0,05$, ^{^^} $P < 0,01$ – достоверность различия между группами после лечения;

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ – достоверность различия относительно исходного значения.

Note: results are presented as $M \pm SD$, [^] is the median (interquartile interval) and categorical variables as absolute values and percentages.

[^] $P < 0,05$, ^{^^} $P < 0,01$ – significance of differences between groups after treatment;

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ – the significance of the difference relative to the original value.

Таблица 4. Динамика уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, общего КФК, в исследуемых группах ($M \pm SD$)
Table 4. Dynamics of the level of ALT, AST, total bilirubin, total CPK in the studied groups ($M \pm SD$)

Показатели	I подгруппа (n = 43) После Covid-19 (аторвастатин)		II подгруппа (n = 34) После Covid-19 (аторвастатин и курцетин)	
	исход	2 месяца после лечения	Исход	2 месяца после лечения
АЛТ, У/л	30,4 $\pm$ 16,9	31,1 $\pm$ 21,3	32,6 $\pm$ 23,1	28,9 $\pm$ 14,7
АСТ, У/л	24,1 $\pm$ 9,3	23,6 $\pm$ 9,9	26,3 $\pm$ 17,4	24,2 $\pm$ 7,4
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1 $\pm$ 4,6	10,4 $\pm$ 4,8	10,7 $\pm$ 4,9	11,3 $\pm$ 5,3
Общий КФК, Ед/л	102,9 $\pm$ 59,6	108,9 $\pm$ 79,0	106,6 $\pm$ 67,8	100,8 $\pm$ 56,6

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

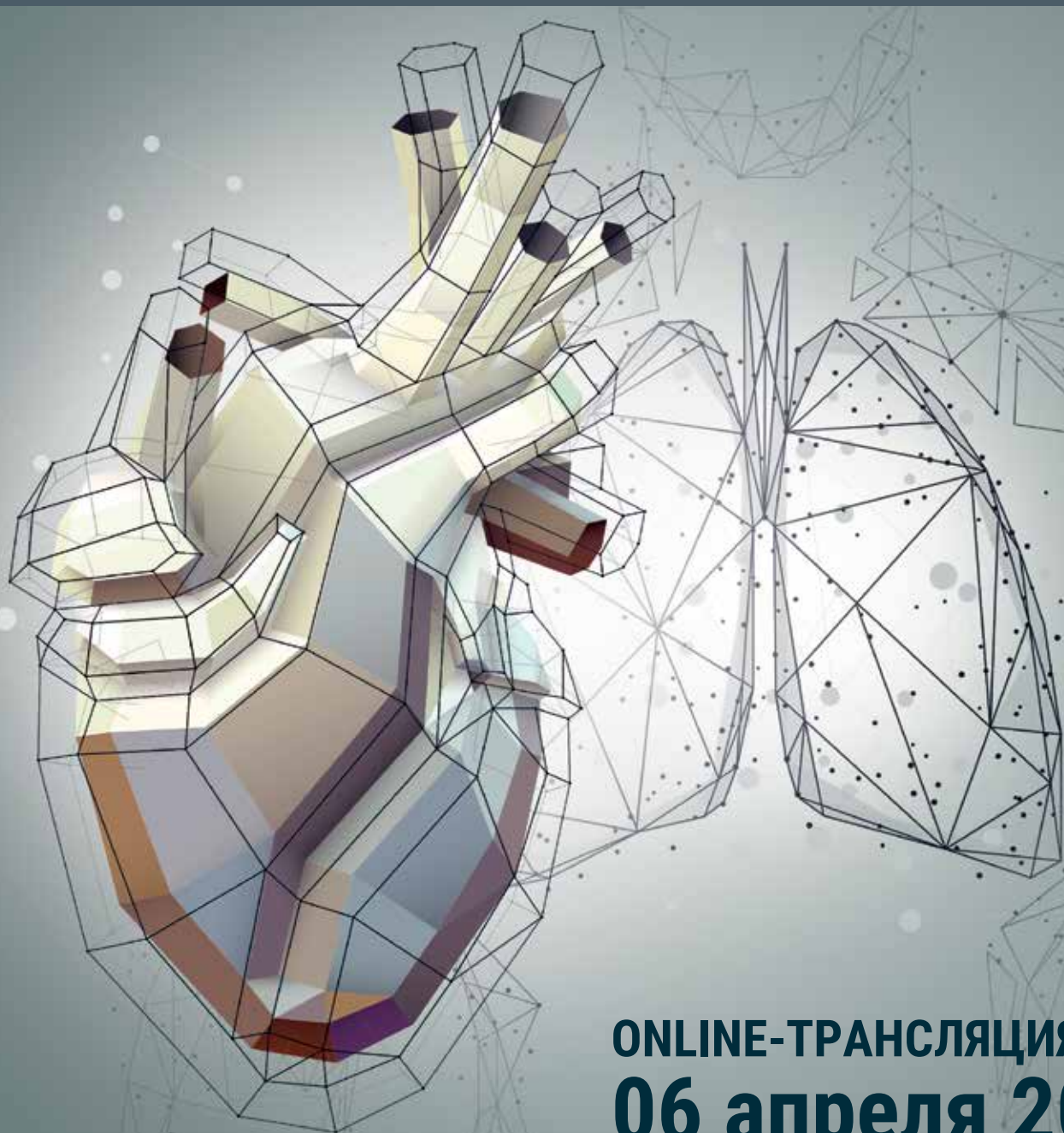
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020;5:1265–1273.
- Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. European Heart Journal. (2021) 1866–1878. doi: 10.3410/f.739571449.793583038
- Thornton GD, Shetye A, Knight DS, Knott K., et al. Myocardial Perfusion Imaging After Severe COVID-19 Infection Demonstrates Regional Ischemia Rather Than Global Blood Flow Reduction. Front Cardiovasc Med 2021 Dec 7;8:764599. doi: 10.3389/fcvm.2021.764599. eCollection 2021.
- Venkatesan, P. NICE guideline on long COVID – The Lancet Respiratory Medicine. Lancet Respir. Med. 2021;9(2):129. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00031-x
- Nalbandian, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat. Med. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Datta, S. D., Talwar, A. & Lee, J. T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: Illness beyond acute infection and public health implications. JAMA 2020 Dec 8;324(22):2251-2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717
- Greenhalgh, T., Knight, M., Buxton, M. & Husain, L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. BMJ 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
- An Y-W, Song S, Li W-X, Chen Y-X et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. Int J Med Sci 18: 176–186, 2021. doi:10.7150/ijms.50691
- Wang Y, Liu S, Liu H, Li W et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol 73: 807–816, 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.002
- Spearman CW, Aghemo A, Valenti L, Sonderup MW. COVID-19 and the liver: a 2021 update. Liver Int 41: 1988–1998, 2021. doi:10.1111/liv.14984

11. Amar D. Desai,* Michael Lavelle,* Brian C. Boursiquot, and Elaine Y. Wan. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022 Jan 1;322(1):C1-C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
12. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, and Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus *European Heart Journal*. 2022 Mar 14;43(11):1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031
13. Di Filippo L, De Lorenzo R, D'Amico M, Sofia V et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: a post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021 Apr;40(4):2420-2426. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.043
14. Morley JE, Kalantar-Zadeh K, Anker SD. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Aug;11(4):863-865. doi: 10.1002/jcsm.12589
15. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *J Card Fail*. 2020. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009
16. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. 2020. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/context#post-covid-19-syndrome> (accessed on 28 January 2021).
17. Toraih, EA, Elshazli, RM, Hussein, MH, Elgaml, A, Amin, M, El-Mowafy, M, et al.. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and decision tree analysis. *J Med Virol* 2020 Nov;92(11):2473-2488. doi: 10.1002/jmv.26166
18. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 116: 1666–1687, 2020. doi:10.1093/cvr/cvaa106
19. Chou CH, Hung CS, Liao CW, Wei LH, Chen CW, Shun CT, Wen WF, Wan CH, Wu XM, Chang YY, Wu VC, Wu KD, Lin YH, TAIPAI Study Group. IL-6 transsignalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2018; 114:690–702.
20. Watson C, Whittaker S, Smith N, Vora AJ, Dumonde DC, Brown KA. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1996;105:112–119.
21. van Tits LJ, Stienstra R, van Lent PL, Netea MG, Joosten LA, Stalenhoef AF. Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Kruppel-like factor 2. *Atherosclerosis* 2011;214:345–349.
22. Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
23. Pourdowlat G, Saghafi F, Mozafari A, Sahebhasagh A et al Efficacy and safety of colchicine treatment in patients with COVID-19: A prospective, multicenter, randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2022 Feb;36(2):891-898. doi: 10.1002/ptr.7319
24. COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Report Colchicine for the treatment of COVID-19, February 23, 2021
25. Zhen-Zhen Wang ZZ, Li K, Maskey AR, Huang W, Toutov AA. A small molecule compound berberine as an orally active therapeutic candidate against COVID-19 and SARS: A computational and mechanistic study. *The FASEB Journal*. 2021;35:e21360.
26. Zhang BY, Chen M, Chen XC, Cao K, You Y et al. Berberine reduces circulating inflammatory mediators in patients with severe COVID-19 *BJS*, 2021, 108, e9–e11
27. Bernini R and Velotti F. Natural Polyphenols as Immunomodulators to Rescue Immune Response Homeostasis: Quercetin as a Research Model against Severe COVID-19. *Molecules* 2021 Sep 25;26(19):5803. doi: 10.3390/molecules26195803
28. Saeedi-Boroujeni A and Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *Journal of Inflammation*. 2021 Jan 28;18(1):3. doi: 10.1186/s12950-021-00268-6
29. Rattis BA, Ramos SG and Celes MR. Curcumin as a potencial treatment for COVID-19. *Frontiers in pharmacology*, 2021 May, v. 12, article 675287
30. Vahedian-Azimi A, Abbasifard M, Rahimi-Bashar F, Guest PC et al. Effectiveness of Curcumin on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients*. 2022 Jan 7;14(2):256. doi: 10.3390/nu14020256
31. Ruscica M., Penson P.E., Ferri N., Zhisheng J., Zirikli A. Impact of nutraceuticals on markers of systemic inflammation: Potential relevance to cardiovascular diseases – A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Progress in Cardiovascular diseases*. 2021 Jul-Aug;67:40-52. doi: 10.1016/j.pcad.2021.06.010
32. Heeba GH, Mahmoud ME, El Hanafy AA. Anti-inflammatory potential of curcumin and quercetin in rats: role of oxidative stress, heme oxygenase-1 and TNF- α . *Toxicol Ind Health*. 2014 Jul;30(6):551-60. doi: 10.1177/0748233712462444. Epub 2012 Sep 28.
33. Güran M, Şanlıtürk G, Kerküklü NR, Altundağ EM, Süha Yalçın A. Combined effects of quercetin and curcumin on anti-inflammatory and antimicrobial parameters in vitro. *Eur J Pharmacol*. 2019 Sep 15;859:172486. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172486. Epub 2019 Jun 25.



«Евразийская ассоциация кардиологов»

V Всероссийская конференция «Кардиопульмонология 2023»



**ONLINE-ТРАНСЛЯЦИЯ
06 апреля 2023**

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



*Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В.

ПОРТРЕТ ТИПИЧНОГО ПАЦИЕНТА С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ АГОНИСТА ПРОСТАЦИКЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ СЕЛЕКСИПАГА

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

***Ответственный автор:** Резухина Елизавета Алексеевна, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Родненков Олег Владимирович, врач – кардиолог, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-9898-1665

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель: провести комплексный анализ клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), которым назначается ЛАГ-специфическая терапия селексипагом.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 73 пациента с ЛАГ, среди которых 49 пациентов с идиопатической легочной гипертензией и 24 пациента с ассоциированной ЛАГ, наблюдающиеся в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных, гемодинамических параметров. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2020 г.).

Результаты: При инициации ЛАГ-специфической терапии селексипагом медиана возраста пациентов составила 43 года, 86,3% пациентов были женщины. При анализе этиологии ЛАГ у 49 (67,1%) пациентов была выявлена идиопатическая легочная гипертензия, у 24 (32,9%) пациентов – ассоциированная ЛАГ: у 14 (19,2%) – ЛАГ на фоне системного заболевания соединительной ткани, у 6 (8,2%) – резидуальная ЛАГ после хирургической коррекции врожденного порока сердца, у 4 (5,5%) – на фоне ВИЧ-инфекции. Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 370 (300,0–443,75) м, что соответствует III функциональному

классу (ФК) (ВОЗ), медиана одышки по Боргу 5 (3,0–6,0) баллов. При этом 7 (9,6%) пациентам Т6МХ не проводился в связи с тяжестью состояния. При катетеризации правых отделов сердца (медиана): среднее давление в легочной артерии 58,5 (48,25–65,0) мм рт. ст., среднее давление в правом предсердии 7,5 (5,0–10,0) мм рт. ст., сатурация венозной крови 58,5% (56,0–66,0), сердечный индекс 2,0 (1,6–2,5) л/мин/м², легочное сосудистое сопротивление 15,0 (10,3–19,1) единиц Вуда. Таким образом, 1 (1,3%) пациент относится к группе низкого риска летальности, 21 (28,8%) – группе промежуточного риска и 51 (69,9%) пациент – к группе высокого риска согласно евразийским и российским клиническим рекомендациям. С учетом степени риска селексипаг был иницирован в составе схем двойной (50,7% пациентов) и тройной (49,3% пациентов) комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

Заключение: Пациенты с ЛАГ, которым иницировалась ЛАГ-специфическая терапия селексипагом, характеризуются в основном III ФК (ВОЗ), находятся в высоком риске летальности, несмотря на предшествующий прием ЛАГ-специфической терапии. Селексипаг включался в схемы двойной и тройной комбинированной терапии ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ассоциированные формы, идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, селексипаг комбинированная терапия.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

Для цитирования: Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Портрет типичного пациента с легочной артериальной гипертензией для назначения агониста простациклиновых рецепторов селексипага. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1): 94–99, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>

Рукопись получена: 24.01.2023 | **Рецензия получена:** 15.02.2023 | **Принята к публикации:** 15.02.2023

© Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В.

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Elizaveta A. Rezhukhina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk

PATIENT AND DISEASE CHARACTERISTICS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS FOR PROSTACYCLIN RECEPTOR AGONIST SELEXIPAG TREATMENT INITIATION

*E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY,
3RD CHEREPKOVSKAYA ST., 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION*

***Corresponding author: Elizaveta A. Rezhukhina**, postgraduate student, department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: rezhukhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Oleg V. Rodnenkov, cardiologist, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9898-1665

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Professor of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9022-8097

ABSTRACT

Aim: to evaluate demographic and disease characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients, for which selexipag is prescribed as PAH-specific treatment.

Materials and methods: the study enrolls 73 patients with PAH, where there were 49 patients with idiopathic PAH and 24 patients with associated conditions. These patients were diagnosed in department of pulmonary hypertension and heart disease of the National Medical Research Centre of cardiology named after academician E.I. Chazov of Ministry of Health. Clinical, functional and hemodynamic characteristics of PAH patients were examined. The diagnosis was confirmed according to Eurasian (2019) and Russian (2020) guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

Results: At selexipag initiation, median of patient's age was 43 years, 86,3% were female. Etiological analysis revealed idiopathic PAH in 49 (67,1%) patients, 24 (32,9%) had associated conditions: 14 (19,2%) had connective tissue disease-associated PAH, 6 (8,2%) had PAH after correction of the initial heart defect, 4 (5,5%) had HIV-associated PAH. The median 6-minute walking distance (6MWD) was 370 (300,0-443,75) m, which was corresponding to WHO functional class III, the median Borg dyspnea index was 5 (3,0-6,0). 7 (9,6%) patients did not undergo 6MWD due to severity of their condition. According to right heart catheterization data the median mean pulmonary arterial pressure was 58,5 (48,25-65,0) mmHg, the median right atrium

pressure was 7,5 (5,0-10,0) mmHg, the median venous oxygen saturation 58,5% (56,0-66,0), the median cardiac index was 2,0 (1,6-2,5) liter/min/m², the median pulmonary vascular resistance was 15,0 (10,3-19,1) Wood units. At selexipag initiation, according to Eurasian (2019) and Russian (2020) guidelines 1 (1,3%) was at low risk, 21 (28,8%) were at intermediate risk and 51 (69,9%) were at high risk of 1-year mortality. Due to risk status, selexipag was initiated in double (50,7%) and triple (49,3%) PAH-specific therapy.

Conclusions: At selexipag initiation, PAH-patients typically have WHO FC III and are at high risk, despite receiving PAH-specific treatment. Selexipag was prescribed as part of a combination regimen in most patients.

Key words: pulmonary arterial hypertension, associated conditions, idiopathic pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, selexipag, combination therapy.

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

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Information about ethics. This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russia.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

For citation: Elizaveta A. Rezhukhina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk. Patient and disease characteristics of pulmonary arterial hypertension patients for prostacyclin receptor agonist selexipag treatment initiation. Eurasian heart journal. 2023;(1):94-99 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>

Received: 24.01.2023 | **Revision Received:** 15.02.2023 | **Accepted:** 15.02.2023

© Elizaveta A. Rezhukhina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое заболевание сердечно-сосудистой системы прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. В клинической классификации ЛАГ, как группа 1, является наиболее тяжелой формой легочной гипертензии (ЛГ) [1]. В патогенезе ЛАГ дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими субстанциями сопровождается активацией свертывающей системы крови и является причиной повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [2]. Диагностика ЛАГ на ранних этапах заболевания с незамедлительным назначением ЛАГ-специфической терапии существенно улучшает выживаемость и качество жизни пациентов [1,3]. В середине 90-х годов XX века первыми лекарственными средствами, внедрёнными в клиническую практику, стали простаноиды. Для оптимизации лекарственного воздействия на сигнальный путь простаглицина (ПЦ) проводился длительный поиск химически стабильного лекарственного препарата с пероральным путем доставки, избирательно воздействующего на рецепторы ПЦ – IP-рецепторы [1]. В 2019 г. в нашей стране был зарегистрирован единственный непростаноидный селективный агонист IP-рецепторов с пероральным путём введения селексиага, рекомендованный для длительного лечения ЛАГ у взрослых пациентов [4,5].

Эффективность и безопасность селексиага у пациентов с ЛАГ изучались в клиническом исследовании GRIPHON – наиболее масштабном и долгосрочном рандомизированном плацебо-контролируемом событийном исследовании у пациентов с ЛАГ. Комбинированной первичной конечной точкой в исследовании явилось время от момента рандомизации до прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов, или оксигенотерапии, или проведения трансплантации легких или предсердной атриосептостомии) или смерти вплоть до окончания периода лечения. В исследовании GRIPHON назначение селексиага приводило к увеличению периода до наступления первого события (ухудшение ЛАГ/смерть) на 40% (ОР = 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78; $p < 0,001$); причем эффективность лечения не зависела от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии или в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами. Результаты лечения не зависели от возраста пациентов и этиологии заболевания [6,7].

Важно рассматривать тактику терапии ЛАГ через призму данных, полученных в условиях реальной клинической практики [8]. В данной работе представлен портрет пациента с ЛАГ, которому целесообразно назначение селексиага в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии, прописаны демографические характеристики данных пациентов, особенности ЛАГ с точки зрения оценки риска летальности, палитры сопутствующей терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в исследование в настоящее время включено 73 пациента с ЛАГ в соответствии со следующими критериями включения/исключения. Критериями включения были: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ЛАГ: идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) или ассоциированных форм (после коррекции врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС), на фоне системного заболевания соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) или ВИЧ-инфекции (ЛАГ-ВИЧ)), функциональный класс (ФК) (ВОЗ) II-III, предшествующая специфическая терапия (антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ) и/или силденафил/риоци-

гуат) и стандартная терапия (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в стабильных дозах в течение не менее 3-х месяцев.

Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет, ЛГ другой установленной этиологии (порталегочная гипертензия, ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца, ЛГ обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией, хроническая тромбозмобилическая легочная гипертензия), ФК I или IV (ВОЗ), предшествующая терапия селексиагом или илопростом, тяжелая сопутствующая патология, препятствующая участию пациента в исследовании (печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, хроническая почечная недостаточность (низкий клиренс креатинина)), несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста, беременность, лактация, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, подтвержденная по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий или коронарной ангиографии, а также заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы.

Всего в исследование включено 49 пациентов с ИЛГ и 24 пациента с ассоциированной ЛАГ (14 с ЛАГ-СЗСТ, 6 с резидуальной ЛАГ после коррекции ВПС, 4 – с ЛАГ-ВИЧ), которые были госпитализированы для обследования и лечения в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 01.01.2020 г. по 01.01.2023 г.

Диагноз ИЛГ или ассоциированной формы ЛАГ устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по лечению ЛГ (2020 г.) [4,5].

Терапия селексиагом инициировалась в начальной дозе 200 мкг 2 раза в сутки, подбор дозы селексиага осуществлялся путем еженедельного увеличения дозы с шагом 200 мкг 2 раза в сутки до достижения максимально переносимой, которая является индивидуально подобранной поддерживающей дозой препарата, или до максимальной – 1600 мкг 2 раза в сутки [9].

Стратификация риска летальности в течение 1 года производилась согласно шкале оценки риска, предложенной в европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 г., евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по лечению ЛГ (2020 г.) [1,4,5]. Категории риска определялись как низкого, промежуточного и высокого в соответствии с имеющимися факторами риска у каждого пациента на старте терапии селексиагом [4].

Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы, 25% и 75% перцентилей и являются описательными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Медиана возраста пациентов составила 43 (38,0-55,0) года, 86,3% пациентов были женщины. У большинства больных диагностирована ИЛГ (67,1%), среди ассоциированных форм ЛАГ (32,9%) наиболее часто установленным диагнозом была ЛАГ-СЗСТ (19,2%), ЛАГ-ВПС и ЛАГ-ВИЧ встречались в меньшем числе случаев (8,2% и 5,5%, соответственно) (табл. 1). Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 24 кг/м². При анализе выраженности явлений сердечной недостаточности у 34,2% пациентов отмечалось наличие отека синдром, а также выпота в полости перикарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 370 м (300,0-443,75), что соответствует функциональ-

ному классу III ФК (ВОЗ), при этом медиана одышки по Боргу 5 (3,0-6,0) баллов. Следует отметить, что 7 (9,6%) пациентам Т6МХ не проводился в связи с тяжестью состояния. В целом, у 19 (26%) пациентов отмечался II ФК (ВОЗ), у большинства – 52 (71,2%) – III ФК (ВОЗ), лишь у 2 (2,8%) пациентов отмечался ФК III-IV (ВОЗ). Медиана уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 1165 (205,75-2327,0) нг/л.

По данным ЭхоКГ медиана площади правого предсердия (S ПП) составила 24 (19,0-28,0) см². При катетеризации правых отделов сердца получены следующие результаты: медиана среднего давления в легочной артерии 58,5 (48,25-65,0) мм рт. ст., медиана среднего давления в правом предсердии 7,5 (5,0-10,0) мм рт. ст., медиана SvO₂ 58,5% (56,0-66,0), медиана сердечного индекса 2,0 (1,6-2,5) л/мин/м², медиана ле-

гочного сосудистого сопротивления 15,0 (10,3-19,1) ед. Вуда.

Таким образом, на старте терапии селексипагом по результатам оценки с помощью шкалы определения риска, предложенной в европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 г. и евразийских рекомендациях 2019 г. [1,4], 51 (69,9%) пациент относился к группе высокого риска неблагоприятного прогноза, 21 (28,8%) – к группе промежуточного риска и лишь 1 (1,3%) пациент – к группе низкого риска, что показано на рисунке 1.

По результатам обследования пациентам селексипаг назначался в составе двойных (50,7%) и тройных (49,3%) схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Наиболее распространенной лекарственной комбинацией из двух препаратов у 14 (19,2%) стало сочетание стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата 7,5 мг/сут и селексипага, а среди трой-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, которым назначался селексипаг

Table 1. Patient demographic and disease characteristics at selexipag initiation

Характеристика	Данные (n = 73)	Характеристика	Данные (n = 73)
Возраст на момент инициации терапии селексипагом, лет	43 (38,0-55,0)	SvO ₂ , %	58,5 (56,0-66,0) (n = 62)
Женщины, %	86,3 (n = 63)	ЛСС, ед. Вуда	15 (10,3-19,1) (n = 61)
ИМТ на момент инициации терапии селексипагом, кг/м ²	24 (22,0-28,0)	Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес	31,0 (7,0-60,0)
Этиология ЛАГ на момент инициации терапии селексипагом, %		ФК (ВОЗ), число (%)	
ИЛГ	67,1 (n = 49)	I	0
Ассоциированные формы ЛАГ	32,9 (n = 24)	II	19 (26)
ЛАГ-СЗСТ	19,2 (n = 14)	III	52 (71,2)
ЛАГ-ВПС	8,2 (n = 6)	III-IV	2 (2,8)
ЛАГ-ВИЧ	5,5 (n = 4)		
срДЛА в покое, мм рт. ст.	58,5 (48,65-65,0) (n = 62)	Д6МХ, м	370 (300,0-443,75) (n = 66)
СДЛА, мм рт. ст.	91,5 (76,0-104,75) (n = 62)	Одышка по шкале Борга, балл	5 (3,0-6,0) (n = 66)
ДПП, мм рт. ст.	7,5 (5,0-10,0) (n = 62)	NT-proBNP, нг/л	1165,0 (205,75-2327,0) (n = 52)
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,0 (5,0-10,0) (n = 60)	Явления ПЖ СН, %	34,2 (n = 25)
СИ, л/мин/м ²	2,0 (1,6-2,5) (n = 61)	S ПП, см ²	24,0 (19,0-28,0) (n = 73)
		Выпот в полости перикарда, %	34,2 (n = 25)

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ДПП – среднее давление в правом предсердии; Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы; ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛАГ-ВИЧ – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; ЛАГ-ВПС – резидуальная легочная гипертензия после хирургической коррекции врожденного порока сердца; ЛАГ-СЗСТ – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; S ПП – площадь правого предсердия; SvO₂ – сатурация венозной крови;

Notes: Continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; RAP – right atrial pressure; 6MWD – six-minute walking distance; iPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; BMI – body mass index; PAH – pulmonary arterial hypertension; HIV-PAH – HIV associated pulmonary arterial hypertension; PAH-CHD – pulmonary arterial hypertension after correction of the initial heart defect; PAH-CTD – pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease; PVR – pulmonary vascular resistance; sPAP – systolic pulmonary arterial pressure; CI – cardiac index; mean RAP – mean right atrial pressure; FC (WHO) – functional class (World Health Organization); echocardiography; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RAA – right atrial area; SvO₂ – mixed venous oxygen saturation

ных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии – у 15 (20,5%) – ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) силденафила 60 мг/сут, АРЭ мацитентана 10 мг/сут и селексипага (схемы ЛАГ-специфической терапии представлены на рисунках 2 и 3).

Медиана времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага составила 31,0 (7,0-60,0) месяцев. У большинства пациентов (95,9%) продолжалась поддерживающая лекарственная терапия, наиболее часто назначаемой группой препаратов являлись антагонисты альдостерона (76,7%), а среди препаратов антикоагулянтного действия – антагонист витамина К варфарин (23,3%) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью современной терапии пациентов с ЛАГ согласно современным рекомендациям является надежное достижение низкого риска летальности [1,3,4,5]. Селексипаг как первый препарат из класса агонистов простаглицлиновых рецепторов доказал преимущества при назначении в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии [10].

В данном исследовании проведен анализ ключевых характеристик пациентов с ЛАГ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, которым впервые была назначена терапия селексипагом. Представляет интерес сопоставление полученных данных с результатами

открытого наблюдательного исследования SPHERE [8,11,12], главной задачей которого явилась оценка эффективности и безопасности селексипага при применении в реальной клинической практике.

В когорте наших пациентов большинство составили женщины относительно молодого возраста. При сопоставлении с данными исследования GRIPHON [6,7] и проспективного наблюдательного исследования SPHERE [11,12] отмечается сходная демографическая характеристика групп пациентов. Назначение селексипага осуществлялось в соответствии с показаниями – ФК II-III (ВОЗ)) и этиологии ЛАГ (наибольшая доля пациентов с ИЛГ (67,1%), из ассоциированных форм преобладали больные с ЛАГ-СЗСТ (58,3%)). Наши пациенты были значительно моложе (средний возраст на момент инициации терапии селексипагом 45,5 лет), чем в регистре SPHERE (медиана возраста 58,6 лет) [11,12] или GRIPHON (медиана возраста 47,9 лет) [6,7]. От момента постановки диагноза ЛАГ до начала специфической терапии по нашим данным проходило, в среднем, 2,5 года, что согласуется с результатами исследования GRIPHON (медиана 2,4 года) [6,7]. Следует отметить, что в американском регистре SPHERE этот период достигал 3,4 года [11,12].

При оценке функционального статуса в данном исследовании медиана дистанции в Т6МХ составила 370,0 м, соответствующая III ФК (ВОЗ), что было больше величины дистанции

Таблица 2. Сопутствующая терапия на момент инициации приема селексипага
Table 2. Non-PAH-Specific medications at selexipag initiation

Препарат	Количество пациентов, n (%)
Пациенты, принимающие ≥ 1 препарата не для специфической терапии ЛАГ	70 (95,9)
АСК	14 (19,2)
Варфарин	17 (23,3)
Эноксапарин натрия	1 (1,4)
Пероральные антикоагулянты	16 (22,0)
Апиксабан	7 (9,6)
Дабигатран	1 (1,4)
Ривароксабан	8 (11,0)
Петлевые диуретики	52 (71,2)
Антагонисты альдостерона	56 (76,7)
Статины	18 (24,7)
Антагонисты кальция	11 (15,1)
Ивабрадин	26 (35,6)
Бета-адреноблокаторы	9 (12,3)
Препараты железа	7 (9,6)
Препараты для лечения сахарного диабета	6 (8,2)
Левотироксин натрия	6 (8,2)
Глюкокортикостероиды	4 (5,5)
Гидроксихлорохин	2 (2,7)
АРВТ	4 (5,5)

Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота; АРВТ – антиретровирусная терапия
Notes: ASA – acetylsalicylic acid; ART – antiretroviral therapy

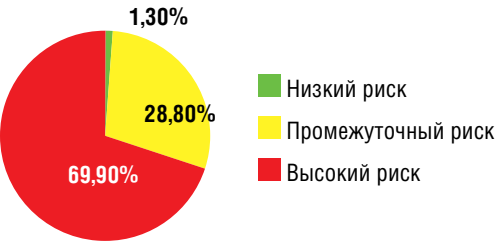


Рисунок 1. Стратификация риска пациентов перед инициацией терапии селексипагом
Figure 1. Risk stratification at selexipag initiation

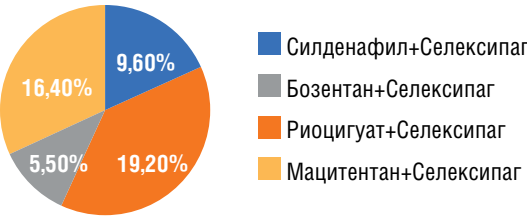


Рисунок 2. Схемы двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ЛАГ
Figure 2. Double combination PAH-specific therapy including selexipag in PAH patients

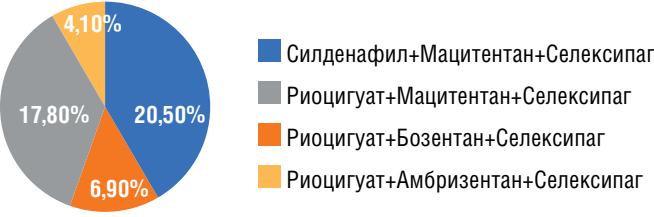


Рисунок 3. Состав схем тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ЛАГ
Figure 3. Triple combination PAH-specific therapy including selexipag in PAH patients

в РКП GRIPHON [6,7] и регистре SPHERE (353,2 м и 320,9 м, соответственно) [11,12] при менее тяжелом ФК (ВОЗ).

В схемах ЛАГ-специфической терапии в нашем исследовании пациенты получали селексиаг только в составе комбинированных схем, в то время как в РКП GRIPHON [6,7] и регистре SPHERE [11,12] у части пациентов назначалась монотерапия селексиагом. В клинических рекомендациях по лечению пациентов с ЛГ прописана необходимость комбинированной терапии, включающей в себя ЛАГ-специфические препараты из разных групп, для воздействия на все мишени патогенеза ЛАГ (пути эндотелина, оксида азота и простаглицлина), что отражено в схемах медикаментозного лечения наших пациентов с ЛАГ [1,4,5].

Пациенты в нашем исследовании несколько чаще получали диуретическую терапию (71,2%) в сравнении с пациентами в регистре SPHERE (67,8%) [11,12]. В качестве антитромбоцитарной терапии у наших пациентов чаще применяются как антагонисты витамина К (23,3%), отмечено назначение пероральных антикоагулянтов (22%), в меньшей степени – приём ацетилсалициловой кислоты (АСК) (19,2%), в то время как у пациентов регистра SPHERE лидирующее положение занимает применение АСК (25,4%) по отношению к варфарину (14,2%) [11,12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам оценки 73 пациентов с ЛАГ, наблюдающихся в экспертном центре по проблеме ЛГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, большинство составили женщины в возрасте от 38 до 55 лет с анамнезом ЛАГ в течение 2,5 лет. 28,8% и 69,9% пациентов, соответственно, имели промежуточный или высокий риск неблагоприятного прогноза, несмотря на приём моно- или комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей ИФДЭ5 или риноцигуат и АРЭ. Дальнейший анализ данных позволит оценить эффективность и переносимость долгосрочной комбинированной специфической терапии, включающей селексиаг, дозовые режимы препарата и клинические исходы в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018: 304 p. [Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018: 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9 (In Russ.)].
- Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension: combination therapy in the modern management era. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society* vol. 19,118 (2010):348–9. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008310>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020;1:78–122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. *Eurasian 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>
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf

- Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* vol. 373,26 (2015): 2522–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
- Sitbon O., Chin K.M., Channick R.N., et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013>
- Kim N., Farber H.W., Highland K., et al. PCV3 Hospitalization Rates and Association with Survival Risk at Baseline in Patients with Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Receiving Selexipag in Real-World (RW) Clinical Practice. *Value in Health, Volume 23, Supplement 2, 2020, Page S486, ISSN 1098-3015*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.494>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационное удостоверение ЛП-005577. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c913a57e-74dd-41a6-a04c-e113c5f53a1c&t= [Instructions for the medical use of the drug Upbravi. Registration certificate LP-005577 (in Russ.)]
- Galie N., Gaine S., Channick R., et al. Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in *Advances in Therapy* 2022; 39:796–810. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01898-1>
- Kim NH, Hemnes AR, Chakinala MM, et al. Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Apr;40(4):279–288. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.006>
- Chin K., Chakinala M., Hemnes A., et al. Real-world data for selexipag in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a SPHERE (selexipag: the users drug registry) analysis. *CHEST*, 2020; 158(4), A2187–A2190. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1875>



*Миронова О.Ю.¹, Бердышева М.В.¹, Елфимова Е.М.²

МикроРНК: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА

¹ФГАОУ ПЕРВЫЙ МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация;

²ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация;

***Ответственный автор:** Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Бердышева Мария Валерьевна, студент 5 курса, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: berdyшеваam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории анноз сна отдела гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

АННОТАЦИЯ

Большой объем генетической информации локализован в микроРНК, представляющих класс некодирующих РНК, образуемых из более длинных РНК-предшественников, обычно имеющих длину 19–24 нуклеотида и специфическую шпильчатую структуру. Хотя исследования микроРНК были начаты относительно недавно, в настоящее время уже нет сомнений в том, что они играют важную роль в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне в эмбриональном развитии, а также участвуют в поддержании нормальных функций клеток взрослого организма. Впервые микроРНК была обнаружена при изучении свободноживущих нематод *Caenorhabditis elegans*, и в свою очередь был показан новый механизм подавления экспрессии с помощью антисмысловой РНК. МикроРНК может входить в состав транскриптов, кодирующих белки, или находиться в межгенных областях генома. Изменение функциональной активности и количества микроРНК может привести к таким заболеваниям, как онкологические, сердечно-сосудистые, гинекологические, нефрологические, а также микроРНК участвует в процессе нейродегенерации и развитии психических заболеваний. Так как часть микроРНК является специфичной для определенных тканей и/или стадий развития организма, молекулы микроРНК могут рассма-

триваться как перспективный инструмент диагностики. Среди преимуществ данных биомаркеров можно выделить возможность обнаружения патологии в латентной стадии, малую инвазивность проводимых исследований, а также относительную устойчивость к разрушающим факторам. При этом отмечается возможность выявления микроРНК в различных биологических жидкостях: сыворотке крови, моче, семенной жидкости, слюне, грудном молоке. В настоящее время широко обсуждаются возможности применения микроРНК в таргетной терапии в связи с возможностью регулирования экспрессии генов с нежелательными свойствами либо гиперэкспрессии ингибиторов микроРНК для предотвращения негативных эффектов микроРНК, обуславливающих развитие заболевания. В первой части обзора подробно обсуждается исторический аспект изучения микроРНК, их механизм образования, особенности циркулирующих микроРНК и возможное терапевтическое влияние экзогенных микроРНК, поступающих с пищей, на организм человека.

Ключевые слова: микроРНК, мРНК, биоинформационный поиск, биомаркер, посттранскрипционная регуляция экспрессии.

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

Конфликт интересов. Отсутствует.

Финансирование статьи не осуществлялось.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

Для цитирования: Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 1. История вопроса. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1):100-107. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-100-107>

Рукопись получена: 19.11.2022 | Рецензия получена: 12.01.2023 | Принята к публикации: 16.01.2023

© Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М.

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Olga Iu. Mironova¹, Mariia V. Berdysheva¹, Eugenia M. Elfimova²

MicroRNA: A CLINICIAN'S VIEW OF THE STATE OF THE PROBLEM. PART 1. HISTORY OF THE ISSUE

¹I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), ST.
BOL. PIROGOVSKAYA, 6/1, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION;

²E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY; 3RD CHEREPKOVSKAYA
STREET, 15A, MOSCOW, 121552, RUSSIAN FEDERATION;

***Corresponding author: Olga Iu. Mironova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Mariia V. Berdysheva, 5th year medical student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: berdyshevaam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Eugenia M. Elfimova, Cand. of Sci. (Med.), senior research scientist of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Centre Of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

ABSTRACT

A large amount of genetic information is localized in microRNAs which are a class of non-coding RNAs formed from longer RNA precursors, usually having a length of 19-24 nucleotides and a specific hairpin structure. Although microRNA studies have been started relatively recently, there is no doubt that they play an important role in regulating gene expression at the post-transcriptional level in embryonic development, and are also involved in maintaining the normal functions of adult cells. For the first time, microRNA was discovered in the study of free-living nematodes *Caenorhabditis elegans* and then a new mechanism for suppressing expression using antisense RNA was discovered. MicroRNA may be part of protein-coding transcripts or may be located in the intergenic genome regions. Changes in the functional activity and number of microRNAs can lead to diseases such as oncological, cardiovascular, gynecological, and neurological. MicroRNA is also involved in the process of neurodegeneration and the development of mental diseases. Since part of the microRNA is specific to certain tissues and/or stages of development of the organism, microRNA molecules can be

considered as a promising diagnostic tool. Among the advantages of these biomarkers are the possibility of detecting pathology in the latent stage, the low invasiveness of studies and resistance to destructive factors. At the same time, microRNAs can be detected in various biological fluids: blood serum, urine, seminal fluid, saliva, breast milk. Currently, the possibilities of using microRNAs in targeted therapy are widely discussed in connection with the possibility of regulating the expression of genes with undesirable properties or overexpression of microRNA inhibitors to prevent the negative effects of microRNAs that cause the development of the disease. The first part of the review discusses the historical aspect of the study of microRNAs, their mechanism of formation, the features of circulating microRNAs and the possible therapeutic effect of exogenous microRNAs coming from food on the human body.

Key words: miRNA, mRNA, biomarker, posttranscriptional expression regulation .

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

Conflict of Interest. No.
Funding for the article. None.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

For citation: Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 1. History of the issue. Eurasian heart journal. 2023;(1): 100-107 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-100-107>

Received: 19.11.2022 | **Revision Received:** 12.01.2023 | **Accepted:** 16.01.2023

© Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Генетическая информация реализуется в результате трёх реакций матричного синтеза: репликации, транскрипции и трансляции. Во время репликации из одной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) образуется 2 молекулы ДНК – копии исходной ДНК, тем самым происходит сохранение и передача точной информации из поколения в поколение. Транскрипция – процесс биосинтеза всех видов рибонуклеиновой кислоты (РНК) на соответствующих участках молекул ДНК. Трансляция – завершающий процесс реализации генетической информации, при котором происходит синтез белка на рибосомах с использованием матричной РНК (мРНК) в качестве матрицы.

Сегодня ДНК считают основным носителем генетической информации, однако в последние 30 лет становится все более очевидно, что очень большой объем генетической информации также локализован в некодирующих рибонуклеиновых кислотах (РНК), наиболее изученными из которых в настоящий момент являются микроРНК [1].

МикроРНК представляют собой эндогенные небольшие (21–23 нуклеотида) рибонуклеотиды, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК (мРНК), то есть трансляции, как у растений, так и у животных [2]. МикроРНК участвуют в регуляции экспрессии большинства (>60%) генов, кодирующих белки у млекопитающих, в основном за счет ее подавления. Некоторые микроРНК экспрессируются повсеместно, другие же являются специфичными для определенных тканей и/или стадий развития организма [3].

Изменения как количества, так и функциональной активности микроРНК могут приводить к развитию различных заболеваний. В частности, было показано, что микроРНК играют важную роль в развитии онкологических, сосудистых заболеваний, ангиогенезе, апоптозе [4]. Также микроРНК обладают большим потенциалом как в качестве терапевтического агента, так и в качестве собственно мишени терапевтического воздействия.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Caenorhabditis elegans — свободноживущая нематода (круглый червь) длиной около 1 мм. Исследования этого вида в молекулярной биологии и биологии развития начались в 1974 работами S. Brenner [5]. Широко используется как модельный

организм в исследованиях по генетике, нейрофизиологии, биологии развития, вычислительной биологии. Аминокислотная и нуклеотидная последовательность генома (характерного для каждого вида организмов гаплоидного (одинарного) набора хромосом) была полностью определена и опубликована в 1998 году (дополнена в 2002).

Ambros и соавт. выяснили, что *lin-4* – ген, контролирующий продолжительность личиночной стадии развития *C. elegans*, не кодирует никакого белка, а вместо этого продуцирует пару малых РНК [6]. Одна из РНК имела длину около 22 нуклеотидов, другая – около 61 нуклеотида. Предположительно, более длинная цепь, имеющая в своей вторичной структуре «шпильку» (структуру «стебель-петля»), являлась предшественницей более короткой (рис. 1).

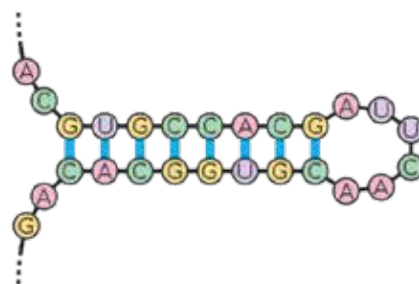


Рисунок 1. «Стебель-петля» – элемент вторичной структуры РНК

Figure 1. «Stem-loop» – an element of the secondary structure of RNA

В лабораториях Ambros и Ruvkun обнаружили, что РНК гена *lin-4* имеет антисмысловую комплементарность нескольким сайтам в 3'-нетранслируемой области гена *lin-14* [6,7]. Ранее считалось, что эта комплементарность в 3'-конце отвечала за репрессию гена *lin-14* посредством продукции гена *lin-4* [8].

Однако в лаборатории Ruvkun было обнаружено, что непосредственно микроРНК *lin-4* нацелена на подавление мРНК *lin-14* (рис. 2), которая содержит семь консервативных комплементарных сайтов в 3'-нетранслируемой области [6,7,9]. Удаление же этих комплементарных сайтов у мутантов с усилением функции *lin-14* или мутация с потерей функции в микроРНК *lin-4* нарушает нормальное уменьшение белка *lin-14*, которое обычно начинается в середине первой личиночной стадии (L1) [7,8,10]. Так, впервые был продемонстрирован но-

Рисунок 2. Механизм взаимодействия мРНК *lin-14* и микроРНК *lin-4* [11]

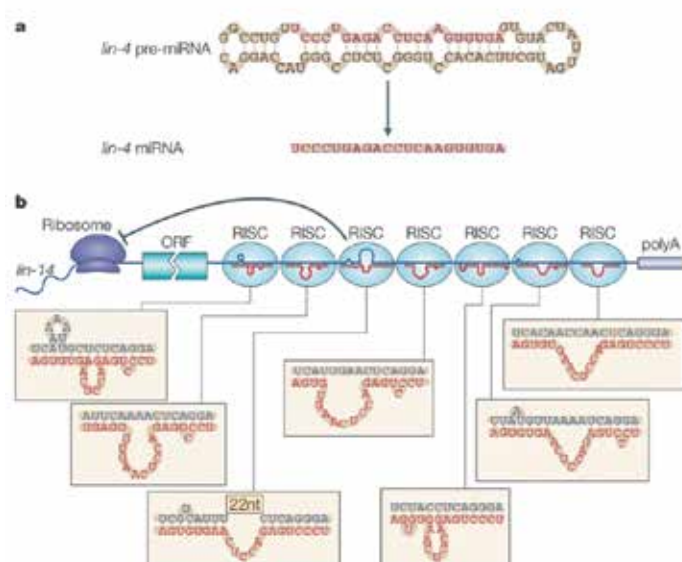
Синим цветом отмечена последовательность мРНК *lin-14*, красным отмечена последовательность микроРНК *lin-4* а – цитоплазматический процессинг, в результате которого образуется микроРНК из пре-микроРНК (данный процесс подробно изложен далее)
b – комплементарное соответствие микроРНК мРНК, вызывающее ингибирование трансляции

Figure 2. Mechanism of interaction between the *lin-14* target mRNA and the *lin-4* miRNA [11]

The *lin-14* mRNA sequence is marked in blue, the *lin-4* microRNA sequence is marked in red

a – cytoplasmic processing, as a result of which microRNA is formed from pre-microRNA (this process is described in detail below)

b – complementary correspondence of microRNA to mRNA, causing translation inhibition



вый механизм подавления экспрессии с помощью антисмысловой РНК.

Более короткая цепь РНК *lin-4* в настоящее время считается «основоположником» класса малых регулирующих РНК, называемых микроРНК [12, 13, 14]. В последнее время внимание многих ученых привлекает вопрос использования микроРНК как в качестве маркера различных заболеваний, так и как терапевтической мишени и агента [15-18].

В течение 7 лет после открытия РНК *lin-4* геномика этого вида регуляторных РНК казалась довольно очевидной: никаких данных о наличии РНК, подобных РНК *lin-4*, или других подобных некодирующих РНК среди нематод получено не было. Всё изменилось после открытия *let-7*, другого гена *C. elegans*, кодирующего вторую 22-нуклеотидную регуляторную РНК. РНК *let-7* отвечает за осуществление перехода *C. elegans* из поздней личиночной стадии во взрослую форму подобно тому, как РНК *lin-4* отвечает за переход из первой личиночной стадии во вторую [19, 20]. Кроме того, гомологи гена *let-7* вскоре были идентифицированы в геноме человека и мухи, а РНК *let-7* выделена у человека, мухи дрозофилы, а также 11 других видов двусторонне-симметричных животных [21].

Принимая во внимание схожесть ролей двуцепочечных РНК *lin-4* и *let-7* (относящихся к классу малых временных РНК – small temporal RNA (stRNA)) в регуляции продолжительности различных стадий развития живых организмов, вполне обоснованным было ожидать со временем открытие новых регуляторных РНК подобного типа [21]. И, в самом деле, менее чем через год три лаборатории, клонирующие малые РНК мух, червей и клеток человека, сообщили об идентификации в общей сложности более 100 дополнительных генов малых некодирующих РНК, в том числе 20 новых генов мухи дрозофилы, 30 – человека и около 60 – у червей [16-18]. РНК этих генов были похожи на малые временные РНК *lin-4* и *let-7* тем, что они представляли собой цепь из 22 нуклеотидов, синтезируемую на одном из плеч предшественника, имеющего в своей вторичной структуре элемент «стебель-петля». Кроме того, в большинстве своем они были эволюционно связаны между собой, одни более тесно (например, общие для *C. elegans* и *C. briggsae*), другие – менее. Необходимо отметить и важное отличие вновь идентифицированных 22-нуклеотидных РНК – они экспрессировались не на различных этапах развития, как РНК *lin-4* и *let-7*, а в различных типах клеток. Таким образом, термин «микроРНК» использовался для обозначения малых временных РНК, а также других малых РНК с похожими свойствами, но неизвестными функциями [16-18]. Активно проводимые исследования в этом направлении позволили выявить множество дополнительных генов микроРНК млекопитающих, рыб, червей и мух [22,24-32]. Для того, чтобы упорядочить и облегчить обозначение вновь идентифицируемых генов и систематизировать данные об известных микроРНК, был создан регистр [23], на основе которого впоследствии была создана крупнейшая база данных последовательностей микроРНК miRBase (<https://mirbase.org>).

Номенклатура микроРНК имеет ряд правил [24], приведём в качестве примеров лишь некоторые из них. Так, префикс “miR”, за которым следует тире и число, отображает порядок наименования, причём “MiR” с заглавной буквы говорит о зрелой форме микроРНК, а с прописной – “mir” – пре-микро-РНК и при-микро-РНК. [25]. Одинаковое число с добавлением буквы латинского языка отображает близость гомологов (напри-

мер, miR-181a, miR-181b). Если же идентичные микроРНК закодированы в разных позициях генома, будет приписываться добавочное число через дефис (например, mir-2b-1, mir-2b-2). Принадлежность обозначается трехбуквенным префиксом (например, для человека – hsa (homo sapiens)).

Большинство генов микроРНК, как и гены *lin-4* и *let-7* *C. Elegans*, относятся к участкам генома, которые находятся довольно далеко от ранее идентифицированных генов, что позволяет предположить, что они относятся к различным транскрибируемым единицам [16-18]. Кроме того, необходимо сказать, что небольшая часть (около четверти генов человеческой микроРНК) находятся в интронных участках пре-иРНК. Кроме того, синтезируемые микроРНК имеют ту же ориентацию и последовательность, что и итоговая мРНК, что позволяет предположить, что большинство этих микроРНК транскрибируются не с помощью своего собственного промотора, а подвергаются процессингу на основе интронов, что также можно видеть для многих ядрышковых РНК [28, 32-36].

Другие гены микроРНК расположены в геноме и экспрессируются как мультицистронный первичный транскрипт³ [12,13]. В отличие от животных, у которых гены микроРНК часто сгруппированы в кластеры и расположены внутри интронов белок-кодирующих генов, все гены микроРНК растений закодированы в межгенных спейсерах и кластеры образуют редко. При рассмотрении механизма образования и действия микроРНК необходимо подробнее остановиться на таком классе РНК, как малые интерферирующие РНК, а также на процессе РНК-интерференции в целом.

МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ МИКРОРНК

Этапы общепринятого биогенеза микроРНК представлены на рисунке 3. Преобладающее большинство генов микроРНК расположены в участках более крупных кодирующих белков; остальные – в межгенных областях генома. Гены микроРНК, как правило, транскрибируются с помощью РНК-полимеразы II. К полученному протяженному первичному транскрипту (при-микроРНК) присоединяется кэп, а затем подвергается полиаденилированию [1, 38, 39]. РНКазы типа III Drosha разрезает при-микроРНК на 60-70 белок-связывающих пре-микроРНК, имеющих в своей структуре комплекс «стебель-петля», которые транспортируются из ядра с помощью экспортина 5 и ГТФазу Rap, относящуюся к семейству Ras-подобных ГТФаз и служащую для сопряжения транспорта с гидролизом ГТФ, что придает процессу необратимость. В цитоплазме другая РНКазы типа III, Dicer, удаляет шпильку, оставляя двойную цепь микроРНК. Она из цепей микроРНК удаляется, оставляя вторую в качестве зрелой микроРНК. Предпочтение отдается тому фрагменту, 5'-конец которого конъюгирован менее прочно. Зрелая микроРНК перемещается в комплекс сайленсинга, индуцированный РНК (RISC), где последний направляет расщепление целевой РНК с помощью Argonaute 2 (Ago2) [40]. Позиционирование осуществляется за счет комплементарности нуклеотидов 2-8, 5'-конца микроРНК, с комплементарной последовательностью целевой мРНК.

Эти целевые области обычно, но не всегда, расположены внутри 3'-нетранслируемой области мРНК. Важно отметить, что одна микроРНК, как правило, оказывает влияние на многие мРНК, а многие мРНК, в свою очередь, содержат участки, комплементарные нескольким микроРНК. Обычно регуляция с помощью микроРНК не носит характер «всё или ничего», а

³Термин «мультицистронный транскрипт» означает молекулу мРНК, содержащую более чем одну белок-кодирующую область или цистрон. мРНК, включающая две кодирующие области, называется «бицистронным транскриптом».

представляет собой тонкий механизм воздействия на уровень экспрессии генов. мРНК, белок и микроРНК тесно взаимосвязаны. Кроме того, есть много примеров, когда микроРНК косвенно изменяет экспрессию генов, подавляя экспрессию факторов транскрипции [41].

Важность процессинга и функционирования микроРНК широко изучается при заболеваниях различной этиологии (особенно в онкологии), в частности, в тех случаях, когда нарушается синтез и позиционирование микроРНК. Механизмы включают полиморфизмы 3'-нетранслируемой области целевой мРНК, препятствующие связыванию микроРНК, микроРНК-«ловушки», конкурентно связывающиеся со свободными местами связывания на белке, а также дефекты биогенеза микроРНК, отрицательно сказывающиеся на количестве последней [44-46].

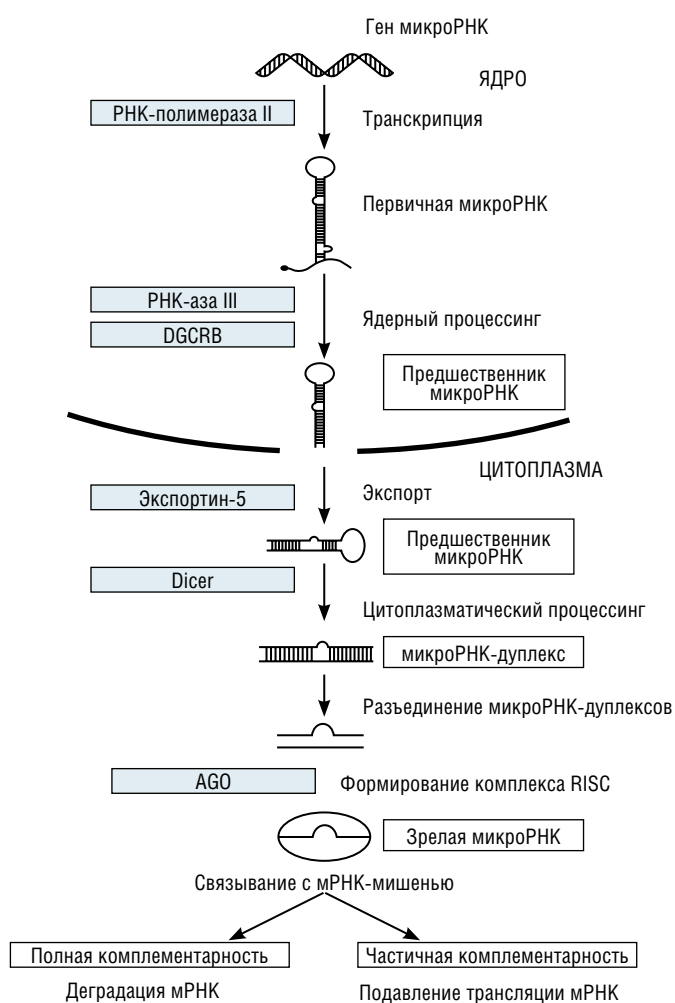


Рисунок 3. Биогенез и функция микроРНК. Механизм биосинтеза микроРНК. Описаны и иные варианты различных этапов биосинтеза микроРНК. Переработан и адаптирован [42,43] Drosha, РНК-аза типа III (эндонуклеаза); DGCR8, критическая область 8 синдрома ДиДжорджи; Dicer, другая РНК-аза типа III (эндонуклеаза); RISC – комплекс сайленсинга, индуцированный РНК; Ago – Argonaute 2

Figure 3. Biogenesis and function of microRNA. Mechanism of microRNA biosynthesis. Other variants of various stages of microRNA biosynthesis are described as well. Adaptation and translation [42,43] Drosha, RNase III (endonuclease); DiGeorge Syndrome Critical Region 8 (DGCR8); Dicer, another type RNase III (endonuclease); RISC – silencing complex induced by RNA; Ago – Argonaute 2

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МИКРОРНК

В работе Mitchell и соавт. было установлено, что эндогенные микроРНК находятся и циркулируют в плазме человека [47]. Авторы инкубировали образцы человеческой плазмы крови при комнатной температуре в течение 24 часов, проводили несколько циклов замораживания-оттаивания и определяли экспрессию miR-15b, miR-16 и miR-24 с помощью количественной ПЦР. В отличие от мРНК, циркулирующие микроРНК характеризовались заметно большей стабильностью [48] и устойчивостью к деградации под действием эндогенных РНКаз [49,50]. Напротив, при введении синтетических микроРНК (соответствующие микроРНК *C. elegans* cel-miR-39, cel-miR-54, cel-miR-238) в человеческую плазму был зафиксирован быстрый распад в течение нескольких минут. При использовании дена-

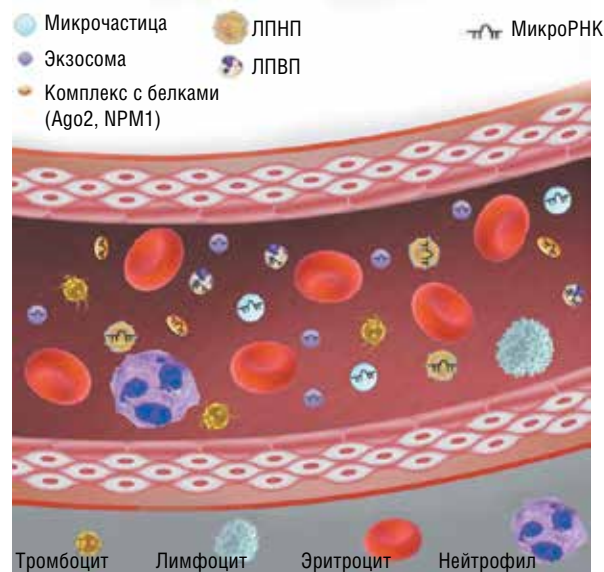


Рисунок 4. Невезикулярные ассоциированные комплексы микроРНК-белок/липопротеин во внеклеточных средах [56]
Figure 4. Extracellular miRNA that can be secreted in association with extracellular vesicles or soluble protein complex [56]

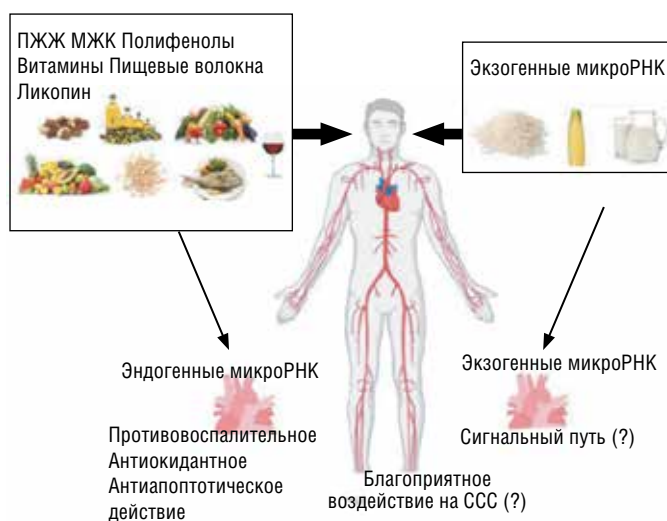


Рисунок 5. Участие микроРНК в индуцированных диетой сердечно-сосудистых преимуществах [63]
Figure 5. Participation of miRNAs in diet-induced cardiovascular benefits [63]

турирующего раствора происходила инактивация РНКаз, что, в свою очередь, позволяло защитить экзогенные микроРНК от распада. Таким образом, можно сделать вывод о том, что нативные («незащищенные») микроРНК подвержены быстрому распаду в плазме, в то время как циркулирующие микроРНК защищены и устойчивы к действию РНКаз. В этой связи был выдвинут ряд гипотез. Циркулирующие микроРНК находятся в микровезикулах (экзосомах, микрочастицах (МЧ), апоптотических тельцах), в которых они выходят в плазму крови и которые обеспечивают защиту от активности РНКаз. Другие же исследования продемонстрировали, что после изоляции микровезикул и последующего высокоскоростного центрифугирования как среды культуры клеток [51, 52], так и плазмы [53–55], микроРНК по-прежнему определялись во взвеси, лишенной микровезикул, что, в свою очередь, могло свидетельствовать о существовании неvesicular ассоциированных комплексов микроРНК-белок/липопротеин во внеклеточных средах (рис. 4).

Также циркулирующие микроРНК были выявлены и в других биологических жидкостях: в моче, семенной жидкости, слюне, грудном молоке [48, 59–61].

Также в последнее время обсуждается биологический эффект экзогенных микроРНК (пища, грибы, бактерии), выявленных в кровотоке человека и попавших туда главным образом из кишечника [62].

В частности, рассматривается наличие особой роли экзогенных микроРНК в регуляции сердечно-сосудистой функции: так, при соблюдении определённой диеты наблюдается эффект кардиопротекции, который может быть результатом синергических эффектов как от эндогенных, так и экзогенных микроРНК (рис. 5) [63]. Также имеются данные о положительном терапевтическом эффекте включения в рацион питания пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени определённых фруктов и растительных компонентов, что приводило к изменению экспрессии исследуемых микроРНК [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что исследования микроРНК имеют довольно непродолжительную историю, уже весьма очевидна важность роли микроРНК в организме и ее влияние на большое количество процессов, протекающих в нем. Безусловно, микроРНК в ближайшие годы будет широко изучаться и дальше, ведь не остаётся сомнений в важности будущих исследований не только для более глубокого фундаментального понимания регуляции, опосредованной микроРНК, но и ее применения в диагностике и лечении различных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Gresle P. et al. (eds.) *Antiplaquet Agents, Handbook of Experimental Pharmacology*, 2012; p. 435–445.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281–97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438.
- Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E, Alvarez-Saavedra E, Berezikov E, de Bruijn E, Horvitz HR, Kauppinen S, Plasterk RH. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science*. 2005 Jul 8;309(5732):310–1. doi: 10.1126/science.1114519. Epub 2005 May 26. PMID: 15919954.
- Lai EC, Tomancak P, Williams RW, Rubin GM. Computational identification of *Drosophila* microRNA. *Genes. Genome Biol.* 2003;4(7):R42. doi: 10.1186/gb-2003-4-7-r42. Epub 2003 Jun 30. PMID: 12844358; PMCID: PMC193629.
- Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 1974 May;77(1):71–94. doi: 10.1093/genetics/77.1.71. PMID: 4366476; PMCID: PMC1213120.
- Lee R. C., Feinbaum R. L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75:843–854.
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):855–62. doi: 10.1016/0092-8674(93)90530-4. PMID: 8252622.
- Wightman B, Bürglin TR, Gatto J, Arasu P, Ruvkun G. Negative regulatory sequences in the *lin-14* 3'-untranslated region are necessary to generate a temporal switch during *Caenorhabditis elegans* development. *Genes Dev.* 1991 Oct;5(10):1813–24. doi: 10.1101/gad.5.10.1813. PMID: 1916264.
- Ha I, Wightman B, Ruvkun G. A bulged *lin-4/lin-14* RNA duplex is sufficient for *Caenorhabditis elegans* *lin-14* temporal gradient formation. *Genes Dev.* 1996 Dec 1;10(23):3041–50. doi: 10.1101/gad.10.23.3041. PMID: 8957004.
- Ambros V, Horvitz HR. The *lin-14* locus of *Caenorhabditis elegans* controls the time of expression of specific postembryonic developmental events. *Genes Dev.* 1987 Jun;1(4):398–414. doi: 10.1101/gad.1.4.398. PMID: 3678829.
- He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet.* 2004 Jul;5(7):522–31. doi: 10.1038/nrg1379. Erratum in: *Nat Rev Genet.* 2004 Aug;5(8):631. PMID: 15211354.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):853–8. doi: 10.1126/science.1064921. PMID: 11679670.
- Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):858–62. doi: 10.1126/science.1065062. PMID: 11679671.
- Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):862–4. doi: 10.1126/science.1065329. PMID: 11679672.
- He H, Liu A, Zhang W, Yang H, Zhang M, Xu H, Liu Y, Hong B, Yan F, Yue L, Wang J, Xiao S, Xie Z, Wang T. Novel Plasma miRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets of Alzheimer's Disease at the Prodromal Stage. *J Alzheimers Dis.* 2021;83(2):779–790. doi: 10.3233/JAD-210307. PMID: 34366343.
- Kim TH, Lee Y, Lee YS, Gim JA, Ko E, Yim SY, Jung YK, Kang S, Kim MY, Kim H, Kim BH, Kim JH, Seo YS, Yim HJ, Yeon JE, Um SH, Byun KS. Circulating miRNA is a useful diagnostic biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2021 Jul 19;11(1):14639. doi: 10.1038/s41598-021-94115-6. PMID: 34282172; PMCID: PMC8289842.
- Nassar FJ, Msheik ZS, Itani MM, Helou RE, Hadla R, Kreidieh F, Bejjany R, Mukherji D, Shamseddine A, Nasr RR, Temraz SN. Circulating miRNA as Biomarkers for Colorectal Cancer Diagnosis and Liver Metastasis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 19;11(2):341. doi: 10.3390/diagnostics11020341. PMID: 33669508; PMCID: PMC7921943.
- Wang J, Zhao J. MicroRNA Dysregulation in Epilepsy: From Pathogenetic Involvement to Diagnostic Biomarker and Therapeutic Agent Development. *Front Mol Neurosci.* 2021 Mar 12;14:650372. doi: 10.3389/fnmol.2021.650372. PMID: 33776649; PMCID: PMC7994516.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000 Feb 24;403(6772):901–6. doi: 10.1038/35002607. PMID: 10706289.
- Slack FJ, Basson M, Liu Z, Ambros V, Horvitz HR, Ruvkun G. The *lin-41* RBCC gene acts in the *C. elegans* heterochronic pathway between the *let-7* regulatory RNA and the *LIN-29* transcription factor. *Mol Cell.* 2000 Apr;5(4):659–69. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80245-2. PMID: 10882102.
- Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, Hayward DC, Ball EE, Degnan B, Müller P, Spring J, Srinivasan A, Fishman M, Finnerty J, Corbo J, Levine M, Leahy P, Davidson E, Ruvkun G. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000 Nov 2;408(6808):86–9. doi: 10.1038/35040556. PMID: 11081512.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol.* 2002 Apr 30;12(9):735–9. doi: 10.1016/s0960-9822(02)00809-6. PMID: 12007417.
- Griffiths-Jones S. The microRNA Registry. *Nucleic Acids Res.* 2004

- Jan 1;32(Database issue):D109-11. doi: 10.1093/nar/gkh023. PMID: 14681370; PMCID: PMC308757.
24. Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, Chen X, Dreyfuss G, Eddy SR, Griffiths-Jones S, Marshall M, Matzke M, Ruvkun G, Tuschl T. A uniform system for microRNA annotation. *RNA*. 2003 Mar;9(3):277-9. doi: 10.1261/rna.2183803. PMID: 12592000; PMCID: PMC1370393.
 25. Wright MW, Bruford EA. Naming 'junk': human non-protein coding RNA (ncRNA) gene nomenclature. *Hum Genomics*. 2011 Jan;5(2):90-8. doi: 10.1186/1479-7364-5-2-90. PMID: 21296742; PMCID: PMC3051107
 26. Mourelatos Z, Dostie J, Paushkin S, Sharma A, Charroux B, Abel L, Rappsilber J, Mann M, Dreyfuss G. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes Dev*. 2002 Mar 15;16(6):720-8. doi: 10.1101/gad.974702. PMID: 11914277; PMCID: PMC155365.
 27. Ambros V, Lee RC, Lavanway A, Williams PT, Jewell D. MicroRNAs and other tiny endogenous RNAs in *C. elegans*. *Curr Biol*. 2003 May 13;13(10):807-18. doi: 10.1016/s0960-9822(03)00287-2. PMID: 12747828.
 28. Aravin AA, Lagos-Quintana M, Yalcin A, Zavolan M, Marks D, Snyder B, Gaasterland T, Meyer J, Tuschl T. The small RNA profile during *Drosophila melanogaster* development. *Dev Cell*. 2003 Aug;5(2):337-50. doi: 10.1016/s1534-5807(03)00228-4. PMID: 12919683.
 29. Dostie J, Mourelatos Z, Yang M, Sharma A, Dreyfuss G. Numerous microRNPs in neuronal cells containing novel microRNAs. *RNA*. 2003 Feb;9(2):180-6. doi: 10.1261/rna.2141503. Erratum in: *RNA*. 2003 May;9(5):631-2. PMID: 12554860; PMCID: PMC1370383.
 30. Houbaviy HB, Murray MF, Sharp PA. Embryonic stem cell-specific MicroRNAs. *Dev Cell*. 2003 Aug;5(2):351-8. doi: 10.1016/s1534-5807(03)00227-2. PMID: 12919684.
 31. Kim J, Krichevsky A, Grad Y, Hayes GD, Kosik KS, Church GM, Ruvkun G. Identification of many microRNAs that copurify with polyribosomes in mammalian neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jan 6;101(1):360-5. doi: 10.1073/pnas.2333854100. Epub 2003 Dec 22. PMID: 14691248; PMCID: PMC314190.
 32. Lim LP, Lau NC, Weinstein EG, Abdelhakim A, Yekta S, Rhoades MW, Burge CB, Bartel DP. The microRNAs of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*. 2003 Apr 15;17(8):991-1008. doi: 10.1101/gad.1074403. Epub 2003 Apr 2. PMID: 12672692; PMCID: PMC196042.
 33. Lim LP, Glasner ME, Yekta S, Burge CB, Bartel DP. Vertebrate microRNA genes. *Science*. 2003 Mar 7;299(5612):1540. doi: 10.1126/science.1080372. PMID: 12624257.
 34. Makarova IuA, Kramerov DA. [Small nucleolar RNA genes]. *Genetika*. 2007 Feb;43(2):149-58. Russian. PMID: 17385312.
 35. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Meyer J., Borkhardt A., Tuschl T. New microRNAs from mouse and human. *RNA* 2003; 9:175-179.
 36. Lai EC, Tomancak P, Williams RW, Rubin GM. Computational identification of *Drosophila* microRNA genes. *Genome Biol*. 2003;4(7):R42. doi: 10.1186/gb-2003-4-7-r42. Epub 2003 Jun 30. PMID: 12844358; PMCID: PMC193629.
 37. Nana-Sinkam SP, Croce CM. MicroRNAs as therapeutic targets in cancer. *Transl Res*. 2011 Apr;157(4):216-25. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.013 Epub 2011 Feb 4. PMID: 21420032
 38. Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA*. 2004 Dec;10(12):1957-66. doi: 10.1261/rna.7135204. Epub 2004 Nov 3. PMID: 15525708; PMCID: PMC1370684.
 39. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, Kim VN. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004 Oct 13;23(20):4051-60. doi: 10.1038/sj.emboj.7600385. Epub 2004 Sep 16. PMID: 15372072; PMCID: PMC524334.
 40. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009 Feb;10(2):126-39. doi: 10.1038/nrm2632. PMID: 19165215.
 41. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438.
 42. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42-50. [Kamyshova E.S., Bobkova I.N., Kutyryna I.M. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):42-50. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8237
 43. Okamura K, Hagen JW, Duan H, Tyler DM, Lai EC. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*. 2007 Jul 13;130(1):89-100. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.028. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17599402; PMCID: PMC2729315.
 44. Sethupathy P, Collins FS. MicroRNA target site polymorphisms and human disease. *Trends Genet*. 2008 Oct;24(10):489-97. doi: 10.1016/j.tig.2008.07.004. Epub 2008 Sep 6. PMID: 18778868.
 45. Bandiera S, Hatem E, Lyonnet S, Henrion-Caude A. microRNAs in diseases: from candidate to modifier genes. *Clin Genet*. 2010 Apr;77(4):306-13. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01370.x. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20132241.
 46. Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*. 2010 Jun 24;465(7301):1033-8. doi: 10.1038/nature09144. PMID: 20577206; PMCID: PMC3206313.
 47. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanyan E.L. et al. Circulating microRNA as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:10513-10518.
 48. Weber J. A., Baxter D. H., Zhang S., Huang D. Y, Huang K. H., Lee M. J. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56:1733-1741.
 49. Tsui NB, Ng EK, Lo YM. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma. *Clin Chem*. 2002 Oct;48(10):1647-53. PMID: 12324479.
 50. Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, Hood LE, Galas DJ. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 17;106(11):4402-7. doi: 10.1073/pnas.0813371106. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19246379; PMCID: PMC2657429.
 51. Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res*. 2010 Nov;38(20):7248-59. doi: 10.1093/nar/gkq601. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20615901; PMCID: PMC2978372.
 52. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res*. 2011 Sep 1;39(16):7223-33. doi: 10.1093/nar/gkr254. Epub 2011 May 24. PMID: 21609964; PMCID: PMC3167594.
 53. Zhang Y, Liu D, Chen X, Li J, Li L, Bian Z, Sun F, Lu J, Yin Y, Cai X, Sun Q, Wang K, Ba Y, Wang Q, Wang D, Yang J, Liu P, Xu T, Yan Q, Zhang J, Zen K, Zhang CY. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. *Mol Cell*. 2010 Jul 9;39(1):133-44. doi: 10.1016/j.molcel.2010.06.010. PMID: 20603081.
 54. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 22;108(12):5003-8. doi: 10.1073/pnas.1019055108. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383194; PMCID: PMC3064324.
 55. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol*. 2011 Apr;13(4):423-33. doi: 10.1038/ncb2210. Epub 2011 Mar 20. Erratum in: *Nat Cell Biol*. 2015 Jan;17(1):104. PMID: 21423178; PMCID: PMC3074610.
 56. Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res*. 2012 Mar 15;93(4):555-62. doi: 10.1093/cvr/cvr266. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22028337; PMCID: PMC3291086.
 57. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 22;108(12):5003-8. doi: 10.1073/pnas.1019055108. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383194; PMCID: PMC3064324.
 58. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jun 7;8(6):467-77. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.76. PMID: 21647195; PMCID: PMC3423224.
 59. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013 Feb 18;200(4):373-83. doi: 10.1083/jcb.201211138. PMID: 23420871; PMCID: PMC3575529.
 60. Hatmal MM, Al-Hatamleh MAI, Olaimat AN, Alshaer W, Hasan H, Albakri AM, Alkhafaji E, Issa NN, Al-Holy MA, Abderrahman SM, Abdallah KA, Mohamud R. Immunomodulatory Properties of

- Human Breast Milk: MicroRNA Contents and Potential Epigenetic Effects. Biomedicines. 2022 May 24;10(6):1219. doi: 10.3390/biomedicines10061219. PMID: 35740242; PMCID: PMC9219990.*
61. Tomei S, Manjunath HS, Murugesan S, Al Khodor S. The Salivary miRNome: A Promising Biomarker of Disease. *Microna. 2021;10(1):29-38. doi: 10.2174/2211536610666210412154455. PMID: 33845754.*
62. Chevillet JR, Lee I, Briggs HA, He Y, Wang K. Issues and prospects of microRNA-based biomarkers in blood and other body fluids. *Molecules. 2014 May 14;19(5):6080-105. doi: 10.3390/molecules19056080. PMID: 24830712; PMCID: PMC6271291.*
63. Collado A, Jin H, Pernow J, Zhou Z. MicroRNA: A mediator of diet-induced cardiovascular protection. *Curr Opin Pharmacol. 2021 Oct;60:183-192. doi: 10.1016/j.coph.2021.07.022. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461563.*
64. Zobeiri M, Parvizi F, Kalhori MR, Majnooni MB, Farzaei MH, Abdollahi M. Targeting miRNA by Natural Products: A Novel Therapeutic Approach for Nonalcoholic Fatty Liver. *Evid Based Complement Alternat Med. 2021 Aug 13;2021:6641031. doi: 10.1155/2021/6641031. PMID: 34426744; PMCID: PMC8380168.*

К 75-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ РАВШАНБЕКА ДАВЛЕТОВИЧА КУРБАНОВА

5 декабря 2022 года отметил свой 75-летний юбилей председатель Ассоциации Кардиологов Узбекистана, директор Республиканского специализированного центра кардиологии, главный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, академик АН Республики Узбекистан, профессор, доктор медицинских наук, лауреат Государственной премии I степени, Герой Узбекистана Равшанбек Давлетович Курбанов.

TO 75TH ANNIVERSARY OF RAVSHANBEK D. KURBANOV

On December 5, 2022, Ravshanbek Davletovich Kurbanov celebrated his 75th birthday. The chairman of the Association of Cardiologists of Uzbekistan, director of the Republican Specialized Center for Cardiology, chief cardiologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Doctor of Medical Sciences, Laureate of the State Prize of the 1st Degree, Hero of Uzbekistan.



Равшанбек Давлетович Курбанов – известный врач, ученый, организатор здравоохранения, признанный эксперт в кардиологии, широко известный как в странах евразийского экономического союза, так и во всем мире.

Р.Д. Курбанов родился 5 декабря 1947 года в г. Хиве, в семье служащих. После окончания средней школы с золотой медалью, в 1966 году поступил в Самаркандский медицинский институт, который окончили с отличием в 1972 году и до 1976 года работал врачом-терапевтом в городе Хиве. Под руководством проф. Н.А. Мазура и академика Е.И. Чазова в Научном Центре Кардиологии (сейчас – ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва) прошёл клиническую ординатуру, аспирантуру, докторантуру. В 1981 году защитил кандидатскую диссертацию, в 1987 году – докторскую диссертацию по проблеме диагностики и лечения желудочковых нарушений ритма сердца.

В 1981 году Равшанбек Давлетович основал и возглавил в НИИ Кардиологии, впервые в Центральной Азии и Узбекистане, новое направление – аритмологию. Была создана лаборатория аритмии, внедрены самые передовые, по тем временам, методы диагностики: суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, чреспищеводная электрокардиостимуляция, изучен и внедрён в клиническую практику аллапинин. Совершённая революция в лечении аритмий сердца спасла жизнь многим тысячам больных в Узбекистане и странах евразийского экономического союза. Был изучен аклезин, экдистен, кавергал, аксаритмин и другие препараты.

В 1997 г. Равшанбек Давлетович возглавил Республиканский НИИ кардиологии, который под его руководством к 2003 году стал одним из самых лучших медицинских институтов страны и был преобразован в Республиканский специализированный центр кардиологии. В центре научный потенциал НИИ кардиологии был соединён с клинической практикой. В составе РСЦК впервые в республике были организованы специализированные кардиологические научно-практические отделения, создан мобильный кардиологический научно-производственный комплекс. Под руководством Равшанбека Давлетовича была организована единая система кардиослужбы, способная решать самые сложные задачи, связанные с диагностикой, профилактикой и лечением сердечно-сосудистых заболеваний.

В составе РСЦК впервые в республике были организованы 9 специализированных кардиологических отделений по основным направлениям кардиологии и 3 высокотехнологичных отделения: интервенционной аритмологии, рентгеноэндоваскулярной хирургии и кардиохирургии, в которых был освоен весь спектр современных оперативных вмешательств. Результаты многолетних исследований Центра кардиологии под руководством Р.Д. Курбанова в области профилактики ССЗ и разработке тактики лечения острого коронарного синдрома привели к модернизации медицинской помощи, к увеличению охвата тромболизисом больных с инфарктом миокарда свыше 50% и ежегодному росту выявления больных с АГ и факторами риска ССЗ на 3-4%. Равшанбеком Давлетовичем проведена и ведётся большая работа в области организации Здравоохранения в качестве главного терапевта Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (1988-1992 гг.), организатора и ректора Ургенчского филиала I Ташкентского Медицинского института (1992-1995 гг.), с 1995 г. – главного кардиолога Минздрава; в 1994-2004 гг. депутата Олий Мажлиса Республики, в 2005-2009 гг. депутата Кенгаша г.Ташкента и, в настоящее время, в Сенате Республики Узбекистан. В РСНПМЦ Кардиологии были проведены масштабные международные научно-исследовательские работы, в том числе многоцентровые исследования по соталолу и небивололу (ENECA), приоритетные научные исследования совместно с Университетом Rutgers, были начаты международные многоцентровые исследования по кардиомиопатии и семейной гиперхолестеринемии.

Равшанбек Давлетович автор свыше 500 статей, 30 изобретений, 12 монографий: «Инфаркт миокарда. Прогноз жизни», «Фибрилляция предсердий», «Руководство по кардиологии», «Руководство по желудочковым аритмиям», «Артериальная гипертония», «Ventricular Arrhythmias», изданных в Узбекистане, России, США и завоевавших широкое признание среди

учёных и врачей в Узбекистане и странах евразийского экономического союза. Создана школа кардиологов Узбекистана, основу которой составили 14 докторов и 28 кандидатов наук, подготовленные по основным направлениям кардиологии, которая имеет высокий авторитет в странах евразийского экономического союза и в мире.

Лечебная, научная, организаторская, педагогическая деятельность Равшанбека Давлетовича высоко оценена: в 1997 году ему присвоено почётное звание «Заслуженный работник здравоохранения Республики Узбекистан», в 2007 году присуждена Государственная премия Республики Узбекистан I степени в области науки и техники, в 2010 году – Орден «Фидо-корона мехнатлари учун»; в 2016 году присвоено Звание «Герой Узбекистана» с вручением Золотой медали, в 2017 году – звание академика Академии Наук Республики Узбекистан.

Глубокоуважаемый Равшанбек Давлетович!

Врачи, медицинские работники и кардиологи Республики Узбекистан, члены Евразийской ассоциации кардиологов, редакционная коллегия журнала «Евразийский кардиологический журнал» тепло и искренне желают Вам доброго здоровья, неиссякаемой энергии, благополучия и дальнейших творческих успехов!

*Редакция журнала
«Евразийский Кардиологический Журнал»*



«Евразийская ассоциация кардиологов»

XI Евразийский конгресс кардиологов

17-18 мая 2023
онлайн-трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

EVENT TITLE	EVENT LOCATION	DATE OF THE EVENT	LINK
-------------	----------------	-------------------	------

MARCH 2023

XIX Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2023»	On-line	22.03.2023- 23.03.2023	http://www.gipertonik.ru/kongress-22-mart-23-mart-2023
---	---------	---------------------------	---

APRIL 2023

V Всероссийская конференция «Кардиопульмонология 2023»	On-line	06.04.2023	https://cardio-eur.asia/conferences/6_apr_2023
ESC Preventive Cardiology 2023	Malaga, Spain	13.04.2023- 15.04.2023	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Preventive-Cardiology
EHRA 2023	Barcelona, Spain	16.04.2023- 18.04.2023	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EHRA-Congress

MAY 2023

11 th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy: Innovative Approaches in Maternal Offspring Health	Thessaloniki, Greece	04.05.2023- 06.05.2023	http://dip.comtecmed.com/
EACVI 2023	Barcelona, Spain	10.05.2023- 12.05.2023	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EACVI-Congress
Vascular Discovery 2023: From Genes to Medicine	Boston, Massachusetts	10.05.2023- 13.05.2023	https://professional.heart.org/en/meetings/vascular-discovery-from-genes-to-medicine
XI Евразийский конгресс кардиологов	On-line	17.05.2023- 18.05.2023	https://cardio-eur.asia/conferences/17_18_may_2023
Heart Failure 2023	Prague, Czechia	20.05.2023- 23.05.2023	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Heart-Failure

JUNE 2023

III Всероссийская конференция «Кардиогастроэнтерология»	On-line	04.06.2023	https://cardio-eur.asia/
ACNAP 2023	Edinburgh, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	23.06.2023- 24.06.2023	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ACNAP-Congress
32 nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on «Hypertension and Cardiovascular Protection»	Milan, Italy	23.06.2023- 26.06.2023	https://esh2023.eu/



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

III ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО ГАСТРО ЭНТЕРОЛОГИЯ

2023

4 июня

онлайн-трансляция