

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Учебное пособие

Под общей редакцией Е.В. Резник, В.В. Лялиной

Рекомендовано

*Центральным координационным методическим
советом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России к изданию в качестве **учебного
пособия** для использования в образовательном
процессе образовательных организаций, реализующих
программы высшего образования по специальности
31.05.01 «Лечебное дело»*

Протокол № 5 заседания ЦКМС от 30 июня 2022 года

УДК 616.12-008.331.1(075.8)

ББК 54.10я73

A86

Рецензенты:

Ю.Н. Федулаев, заведующий кафедрой факультетской терапии ПФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д-р
мед. наук, проф.,

С.А. Бойцов, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак.
Е.И. Чазова» Минздрава России Академик РАН, д-р мед. наук, проф.

A86 **Артериальная гипертония: учебное пособие / Кол. авто-**
ров; под общ. ред. Е.В. Резник, В.В. Лялиной. — Москва: РУ-
САЙНС, 2024 — 442 с.

ISBN 978-5-466-05556-6

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности во всем мире и нашей стране. Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений является артериальная гипертония (АГ), которая вносит наибольший вклад в смертность от сердечно-сосудистой патологии.

В учебном пособии изложены вопросы классификации, клинических проявлений, методов диагностики, осложнений АГ, в том числе поражения органов-мишеней. Обсуждаются вопросы вторичной АГ, а также сочетания АГ с заболеваниями различных органов и систем, современные представления о медикаментозном и немедикаментозном лечении АГ.

Соответствует ФГОС ВО последнего поколения.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов терапевтических специальностей, аспирантов, широкого круга практикующих врачей.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, поражение органов-мишеней, артериальная гипертензия.

УДК 616.12-008.331.1(075.8)

ББК 54.10я73

ISBN 978-5-466-05556-6

© Коллектив авторов, 2024

© ООО «РУСАЙНС», 2024

Оглавление

Введение	5
Раздел 1. Определения и методы диагностики	6
Глава 1. Терминология, классификационные критерии, диагностические инструменты. <i>Резник Е.В., Скрипниченко Э.А., Биняковский Р.В., Лялина В.В.</i>	6
Глава 2. Методы и алгоритм обследования пациентов с артериальной гипертензией. Сбор анамнеза. Физикальное обследование. Лабораторные и инструментальные методы исследования. <i>Миронова Т.Н., Голубев Ю.Ю., Резник Е.В.</i>	32
Глава 3. Метод суточного мониторирования артериального давления. <i>Алиева А.М., Байкова И.Е., Тотолян Г.Г., Никитин И.Г., Резник Е.В.</i>	51
Глава 4. Правила формулировки и примеры оформления диагноза у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Быкова О.В., Кудина Е.В.</i>	59
Глава 5. Ведение гипертонических кризов. <i>Алиева А.М.</i>	62
Раздел 2. Поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии	76
Глава 6. Неврологические осложнения артериальной гипертензии. <i>Кольцова Е.А., Петрова Е.А., Гудкова В.В.</i>	76
Глава 7. Поражение почек при артериальной гипертензии. <i>Журавлев А.К., Вилос В.В., Хакимов Ф.Н., Резник Е.В.</i>	94
Глава 8. Гипертоническая ретинопатия. <i>Оганезова Ж.Г., Рабаданова М.Г., Егоров Е.А.</i>	111
Глава 9. Гипертоническое сердце. <i>Могутова П.А., Резник Е.В.</i>	133
Глава 10. Поражение аорты при артериальной гипертензии. <i>Пузенко Д.В., Катков А.И.</i>	143
Раздел 3. Вторичная артериальная гипертензия	163
Глава 11. Общие положения. <i>Резник Е.В.</i>	163
Глава 12. Вторичная ренопаренхиматозная артериальная гипертензия. <i>Резник Е.В., Глазунова С.И., Воздеева А.С.</i>	171
Глава 13. Вторичная реноваскулярная артериальная гипертензия. <i>Резник Е.В., Шаркова Н.Е.</i>	181
Глава 14. Вторичная гемодинамическая АГ. <i>Резник Е.В., Столбова С.К.</i>	196
Глава 15. Вторичная артериальная гипертензия при поражении крупных артерий и сердца. <i>Ахматова Ф.Д.</i>	206
Глава 16. Вторичная эндокринная артериальная гипертензия. <i>Теплова Н.В., Баирова К.И.</i>	224

Глава 17. Вторичная нейрогенная артериальная гипертензия. <i>Теплова Н.В., Путилина М.В.</i>	239
Глава 18. АГ на фоне приема лекарственных средств и экзогенных веществ. <i>Дедов Е.И.</i>	252
Глава 19. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия. <i>Правдюк Н.Г., Шостак Н.А.</i>	266
Раздел 4. Сочетание АГ с заболеваниями органов и систем	281
Глава 20. Особенности течения АГ у больных ХОБЛ и БА. <i>Макарова М.А., Белевский А.С., Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Мещерякова Н.Н.</i>	281
Глава 21. Артериальная гипертензия и психические расстройства: причины и следствия. <i>Басова А.Я., Айсин Ф.Р.</i>	288
Глава 22. Псориаз и артериальная гипертензия. <i>Леонова М.А., Дворников А.С.</i>	302
Глава 23. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа. <i>Демидова Т.Ю., Титова В.В.</i>	306
Глава 24. Артериальная гипертензия и ревматические заболевания. <i>Клименко А.А., Аничков Д.А., Кондрашов А.А., Анищенко М.О.</i>	329
Глава 25. Периоперационное ведение пациентов с артериальной гипертензией. <i>Резник Е.В., Лебедева В.А.</i>	349
Глава 26. Немедикаментозное лечение артериальной гипертензии. <i>Теплова Н.В., Баирова К.И.</i>	376
Глава 27. Тактика ведения пациентов с АГ. Медикаментозная терапия. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии. Сравнение тактики моно- и комбинированной терапии. <i>Ларина В.Н., Орлов Д.А.</i>	384
Глава 28. Основные особенности лечения артериальной гипертензии у отдельных групп пациентов. <i>Кудина Е.В., Федорова Е.В.</i>	417
Приложение. <i>Резник Е.В., Лебедева В.А.</i>	429
СПИСОК АВТОРОВ С АФФИЛИАЦИЕЙ	434

Артериальная гипертензия – это болезнь
осени жизни человека, которая лишает его
возможности дожить до зимы
А.А. Богомолец

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности во всем мире и нашей стране. Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений является артериальная гипертензия (АГ), которая вносит наибольший вклад в смертность от сердечно-сосудистой патологии.

В пособии изложены вопросы классификации, клинических проявлений, методов диагностики, осложнений АГ, в том числе поражения органов-мишеней. Обсуждаются вопросы вторичной АГ, а также сочетания АГ с заболеваниями различных органов и систем, современные представления о медикаментозном и немедикаментозном лечении АГ.

Европейские клинические рекомендации по АГ впервые были опубликованы в 2003 году, обновляются каждые 3-5 лет, последний раз были обновлены летом 2023 года. Российские рекомендации также регулярно пересматриваются, доступен проект этих рекомендаций 2022 года. Мы постарались в пособии отразить базовые положения, касающиеся различных аспектов проблемы, которые помогут разобраться в потоке новой информации и современных рекомендаций.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов по специальностям терапия 31.08.49, кардиология 31.08.36, общая врачебная практика (семейная медицина) 31.08.54, аспирантов, широкого круга практикующих врачей, а также педагогов высшей медицинской школы.

С уважением,
Резник Елена Владимировна,
д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ

Раздел 1. Определения и методы диагностики

Глава 1. Терминология, классификационные критерии, диагностические инструменты

*Резник Е.В.¹, Скрипниченко Э.А.²,
Биняковский Р.В.³, Лялина В.В.²*

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

²Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»

Эпидемиология, определение, виды АГ

Артериальной гипертонией, называемой также артериальной гипертензией (АГ), страдает более 1 миллиарда человек, 30-45% населения планеты. По мере старения населения, увеличения распространенности ожирения, малоподвижного образа жизни и других факторов риска к 2025 году ожидается колоссальное увеличение распространенности АГ в мире на 15-20% до 1,5 миллиардов человек. АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (ишемической болезни сердца – ИБС, инфаркта миокарда – ИМ, сердечной недостаточности – СН, фибрилляции предсердий – ФП), почечных (хронической болезни почек – ХБП), цереброваскулярных (когнитивной дисфункции, инсульта, транзиторной ишемической атаки – ТИА) заболеваний и болезней периферических артерий [1], [2]. Повышенное АД является ведущим мировым фактором риска преждевременной смерти, который в 2015 году привел почти к 10 миллионам смертей, в т.ч. к 4,9 миллионам смертей вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и 3,5 миллионам – вследствие инсульта [1].

АГ – это синдром повышения систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. АГ должна диагностироваться по результатам не менее двух измерений при двух или более последовательных визитах пациента к врачу с интервалом 1-2 недели [3].

По этиологии выделяют первичную (эссенциальную, в РФ – «Гипертоническая болезнь (ГБ)») и вторичную (симптоматическую) АГ. ГБ – хроническое заболевание сердечно-сосудистой системы, обусловленное первичным нарушением регуляции тонуса сосудов и работы сердца с участием нейрогормональных и почечных механизмов. Термин “гипертоническая болезнь” предложен Г.Ф. Лангом в 1948 г. и актуален по сей день. ГБ преобладает среди различных вариантов АГ, ее распространенность составляет 90-95% всех АГ.

Вторичная АГ (составляет 5-10% всех АГ) – это АГ, обусловленная известной причиной, которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства. В зависимости от причины выделяют почечную (нефрогенную), эндокринную, гемодинамическую, нейрогенную, ятрогенную вторичную АГ.

История вопроса

Экспериментальные подтверждения наличия артериального давления в сосудистом русле были получены благодаря работам Стефана Хейлса (1677-1761 г) [4], [5].

В 1731 году С. Хейлс (Stephen Hales) провел эксперимент, известный сегодня как первое в истории измерение артериального давления (АД), для чего пожертвовал своей собственной лошастью. В сонную артерию живого животного (по другим сведениям, в левую бедренную артерию) ученый погрузил стеклянную градуированную трубку, после чего кровь в трубке поднялась на 8 футов и три дюйма над уровнем сердца лошади и пульсировала до тех пор, пока животное не погибло. Однако такой прямой метод измерения давления в сосудах не мог быть использован в рутинной практике (в настоящее время прямая манометрия иногда используется в кардиохирургии, и это единственный метод измерения давления непосредственно в полостях сердца и центральных сосудах) [4], [5].

Длительное время продолжались поиски неинвазивного метода измерения [4], [5], в результате которых были изобретены сфигмографы – аппараты, регистрирующие АД в погруженной в воду конечности. При этом при помощи ртутного манометра регистрировалось повышающееся давление воды на стенки сосудов, и то давление, при котором исчезала пульсация артерии, расценивалось как величина систо-

лического АД. Более приближенные к современным аппаратам приборы начали появляться в 1800-х годах. Над созданием и усовершенствованием сфигмоманометра, а затем – тонометра в то время последовательно работали Самуэль Зигфрид Карл фон Баш, Пьер Потэн и Сципионе Рива-Роччи. Результатом их работы стал тонометр – резиновый полый мешок, помещенный в манжету из нерастяжимого материала, который обхватывал плечо и накачивался резиновой грушей. Однако оставалась проблема – эти приборы позволяли измерять только систолическое АД. При этом уровень систолического АД на тот момент измерялся пальпаторным методом [4], [5].

Аускультативный метод измерения был открыт только в 1905 году Николаем Сергеевичем Коротковым, петербургским врачом-хирургом. Оказывая помощь раненым во время Русско-японской войны, Н.С. Коротков сталкивался с большими трудностями хирургического лечения посттравматических аневризм. Молодой врач задался целью найти такие признаки, которые помогли бы хирургу определить судьбу конечности еще до перевязки поврежденной артерии. При наложении манжеты аппарата Рива-Роччи он установил, что, если на артерию подать внешнее давление, в ней возникают звуки (тоны, шумы), которые прекращаются, как только внешнее давление превысит систолическое. Н.С. Коротков также отметил, что, если поставить стетоскоп над плечевой артерией в локтевой ямке, дистальнее манжеты Рива-Роччи, можно услышать звуки, после пережатия артерии, когда кровообращение в артерии восстанавливается. Н.С. Коротков написал короткую статью, состоящую из 207 слов, об основах открытого им метода регистрации АД и 8 ноября 1905 года рассказал об открытом им звуковом методе бескровного определения АД в Военно-медицинской академии. К усовершенствованию метода подключился профессор М.Б. Яновский. В 1912 году на 4 съезде терапевтов России Д.О. Крылов, ученик М.В. Яновского, сделал доклад, где обобщались различные аспекты коротковских звуковых явлений. В 1962 году Всемирная организация здравоохранения рекомендовала метод Н.С. Короткова как наиболее целесообразный для врачебной практики. Этот метод, названный методом Короткова-Яновского, быстро получил широкое распространение как в России, так и за её пределами, он широко используется и сегодня. Появление точной, доступной и неинвазивной методики измерения АД дало возможность всестороннего и глубокого исследования проблемы АГ и гипертонической болезни [4], [5].

Незадолго до открытия метода Короткова, в 1877 году англичанин Дж. Джонсон определил физическую основу механизма повышения АД. Он выяснил, что АД и последующая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сердца вызывается сокращением артериол, то есть именно сокращение артериол определяет сопротивление току крови в системе кровообращения. Он писал: «Сила кровяного давления зависит от силы сокращения сердца. Зависит она и от характера самой работы сердца. Совершенно естественно, что чем чаще будет сокращаться сердце, тем больше крови станет поступать в кровеносные сосуды и, следовательно, тем сильнее будет давление на их стенки. То же самое получится, когда энергия каждого сокращения сердца будет больше. Весьма существенное значение для кровяного давления имеет также ширина кровяного русла, то есть общая ширина просвета артерий, вен, капилляров в той или иной области тела. Чем эта ширина больше, тем заметнее уменьшается напряжение стенок сосудов, – давление понижается» [6].

В течение многих лет доминировало представление об АД только как о проявлении заболевания почек. В дальнейшем развитие АД стали связывать с поражением сосудов, с эндокринными нарушениями. Во второй половине XIX века были найдены доказательства существования АД без поражения почек, развилась сосудистая теория патогенеза болезни [6].

Поворотным этапом в развитии представлений об АД явилась идея о существовании самостоятельной, первичной АД, не связанной с патологическим процессом в том или ином органе [6].

Термин *essential hypertension*, или «артериальная гипертензия» введен в практику Е. Франком в 1911 г., а в 1922 г. Бергманн из Германии назвал ее болезнью высокого кровяного давления (*Krankheit Bluthochdruck*). В СССР в начале 1920-х годов этой проблемой занимался ленинградский клиницист Г.Ф. Ланг, который разделил артериальные гипертензии на первичную и вторичную и предложил термин «гипертоническая болезнь». Им также была сформулирована нейрогенная теория гипертензии, которую в 1950–1960-х. годах развил в своих трудах А.Л. Мясников [6], [7].

Истоки изучения гипертензии в России берут начало в 1947 году, когда на базе Института терапии, возглавляемого профессором

А.Л. Мясниковым, созданы два отделения по изучению гипертонической болезни. В 1959–1975 годах одно из них возглавила доктор медицинских наук Н.А. Ратнер, изучавшая взаимосвязь АГ с патологией почек, почечных артерий, нефропатией беременных. С 1975 по 1999 год отделом артериальной гипертонии в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова руководил профессор Г.Г. Арабидзе – ученик и последователь Н.А. Ратнер, который продолжил изучение вторичных форм АГ. Параллельно формировалось представление о существовании генетических предпосылок к развитию гипертонии. Сопоставляя значение полигенного наследственного фактора и внешней среды для формирования эссенциальной гипертензии, Дж. Пикеринг (1977 г) полагал, что неблагоприятное воздействие внешней среды в условиях современной цивилизации проявляет эту особенность генотипа у лиц, предрасположенных к эссенциальной гипертензии [6].

Несмотря на многолетнюю историю изучения ГБ, подлинные причины её развития остаются для современной медицины тайной. Все врачи мира измеряют АД по методу Н.С. Короткова, но ни один из них не имеет полного представления о физическом и физиологическом смысле полученных при измерении данных. «Неудачные поиски единой причины ГБ нашли отражение в «мозаичной» теории. Таким образом, постулируется многопричинность этого заболевания, а вопрос о конкретной причине нарушений в каждом случае остается открытым» (Ю.В. Постнов, С.Н. Орлов, 1987) [6].

До 1960-х годов пороговые значения диагностики АГ отсутствовали, так как существовала точка зрения о возрастных нормативах АД и те значения, которые мы сегодня относим к АГ, у пожилых считались нормальными. Вся дальнейшая эволюция представлений была связана с эпидемиологическими исследованиями, которые показывали неблагоприятное влияние даже незначительного повышения АД. При этом критерии АГ становились все более жесткими. Так в 1962 году экспертами ВОЗ нормальным АД считалось менее 140/90 мм рт.ст., пограничной АГ 141-159/91-94 мм рт.ст., артериальной гипертензией – более 160/95 мм рт.ст. В 1985 году пороговое значение АД для диагностики АГ было снижено до 140/90 мм рт.ст. Официальное принятие данного порога в РФ состоялось в 2001 году (рекомендации ВНОК) [8].

Изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ)

В 1923 году в руководстве по внутренним болезням Ж. Мегинга указывалось на то, что у больных с АГ “артериальное максимальное давление повышено, тогда как минимальное часто не представляет соответствующего повышения. Разность при этом бывает гораздо больше, чем у здоровых лиц...” Изолированное повышение САД называется изолированной систолической АГ (ИСАГ). Исследования, проведенные в 1980-х, показали чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), ассоциированный с ИСАГ и высоким пульсовым АД. Начиная с 1988 г., ИСАГ – неотъемлемая часть классификации АГ, наряду с обычной систоло-диастолической АГ [8]. В 2023 году Европейское общество по АГ (ESH) добавило новый фенотип АГ с изолированным повышением ДАД – изолированную диастолическую АГ [13].

Диагностические критерии АГ

В 2017 году Американская коллегия кардиологов (ACC) и Американская ассоциация сердца (AHA) предложили диагностировать АГ у всех пациентов, в т.ч. пожилых, при уровне САД ≥ 130 и ДАД ≥ 80 мм рт.ст. Эти изменения основаны на результатах исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), согласно которым при АД $< 120/80$ мм рт.ст. достоверно ниже риск ИМ, инсульта и смерти, чем при более высоких значениях [9]. Несмотря на это, Европейское общество по гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC), а также Российское научное общество артериальной гипертензии (РМОАГ) и Министерство здравоохранения нашей страны (МЗ РФ) рекомендуют диагностировать АГ при офисном (клиническом, т.е. на приеме у врача) САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. (см. таблицу 1) [3].

Таблица 1

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет [13]

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
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
Изолированная систолическая АГ (ИСАГ)	≥ 140	и	< 90
Изолированная диастолическая АГ (ИДАГ)	< 140	и	≥ 90
Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИСАГ – изолированная систолическая АГ			

ИСАГ также классифицируется на степени 1, 2 или 3 в зависимости от значения САД. Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ оценивается по более высокой категории [3]. ИДАГ также классифицируется на степени 1, 2 или 3 в зависимости от значения ДАД [13].

Правила измерения АД

Для своевременной и корректной диагностики АГ, необходимо следовать правилам измерения АД, снижающим вероятность погрешности (таблица 2). Bruce NG et al. [10] показано, что сразу после тренировочного семинара по обучению навыкам измерения АД разные медицинские сестры получали почти одинаковые результаты измерения АД у одних и тех же больных, а через 6 месяцев различия между стандартом и показателями, полученными тремя разными медицинскими сестрами, составляли почти 20 мм рт. ст.! Предпочтение следует отдавать валидированным электронным тонометрам с манжетой на плече [13].

Таблица 2

Правила измерения АД [3]

Положение больного	Сидя в удобной позе; рука расположена на столе на уровне сердца, расслаблена; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.
Условия измерения АД	АД необходимо измерять в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15-30 мин; необходимо исключить употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; не рекомендуется курить в течение 30 мин до измерения

	АД; желательно отменить прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли.
Оснащение	Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; измерения окружности руки в верхней трети плеча могут быть полезны при выборе соответствующего размера манжеты. Рекомендуются следующие размеры манжеты: для плеча окружностью в 27-34 см – манжета 13 × 30 см; для плеча окружностью в 35-44 см – манжета 16 × 38 см; для плеча окружностью в 45-52 см – манжета 20 × 42 см. Таким образом, для многих пациентов, страдающих ожирением, манжеты стандартного размера могут быть недостаточными для получения достоверных результатов измерения АД.
Кратность измерения	Для определения АД следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин на каждой руке; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производят дополнительное измерение; за конечное значение АД принимается среднее из 2-3 измерений. У пожилых, больных сахарным диабетом (СД) и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерять АД через 1 и 3 минуты после пребывания в положении стоя (в ортостазе). Ортостатическая проба считается положительной, если САД снижается на 20 и более мм рт.ст. или ДАД на 10 и более мм рт.ст. в течение 3 минут ортостаза. Для более точного определения уровня АД у пациентов с нарушениями ритма сердца (в частности фибрилляцией предсердий) целесообразно измерять АД несколько раз. Большинство автоматических устройств не валидированы для измерения АД у пациентов с фибрилляцией предсердий, поэтому таким пациентам измерение нужно проводить ручным аускультативным методом. Для подтверждения АГ при выявлении АД в пределах 135-139/85-89 мм рт.ст. повторное измерение (2-3 раза) проводят через некоторый период времени, определяемый врачом в каждом конкретном случае.
Техника измерения	Накачать воздух в манжету до уровня давления, превышающего САД на 20 мм рт. ст. (оценивается по исчезновению пульса). Снижать давление в манжете медленно со скоростью 2 мм рт. ст. в 1 секунду. Уровень АД, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова), уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) соответствует ДАД (Рис. 1). У детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, иногда невозможно определить 5 фазу, в таких случаях следует попытаться определить 4 фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблени-

ем тонов. Если тоны очень слабые, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем повторить измерение, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.

При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках для выявления разницы; в дальнейшем измерение проводят на той руке, на которой АД выше.

После второго измерения АД необходимо посчитать частоту сердечных сокращений (ЧСС) по пульсу на лучевой артерии (за 30 секунд и умножить на 2).

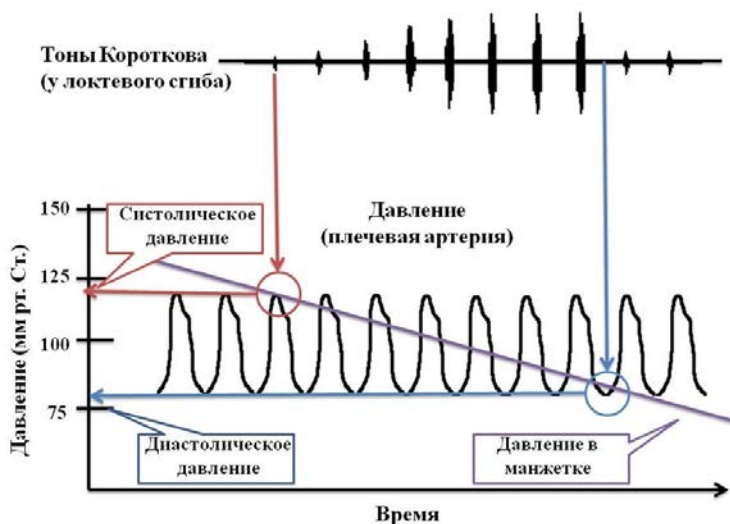


Рисунок 1. Тоны, фазы Короткова и уровень АД. Фазы Короткова:
 1: появление начальных негромких тонов в систолу (красные стрелки);
 2: замещение их компрессионными шумами; 3: громкие тоны;
 4: резкое ослабление тонов, т.к. кровь проходит не только в систолу, но и в диастолу; 5: исчезновение тонов (голубые стрелки).

Виды измерения АД. Диагностика АГ

Существует несколько основных видов измерения АД:

- АД, измеренное в медицинском учреждении (офисное, или клиническое, АД),

- измерение АД пациентом в домашних условиях – метод самоконтроля АД (СКАД), или домашнего мониторингирования АД (ДМАД),
- суточное мониторирование АД (СМАД) – многократные измерения АД при помощи специального прибора [2].

Офисное АД

Измерение АД медицинским работником имеет наибольшую доказательную базу для диагностики АГ и оценки эффективности антигипертензивной терапии (АГТ). Для диагностики АГ необходимо зарегистрировать повышение АД свыше 140/90 мм рт.ст. на двух разных визитах (за исключением АГ 3 степени, особенно у пациентов высокого риска, у которого достаточно однократного повышения АД для диагностики АГ). Кроме того, первичного пациента целесообразно попросить в течение недели проводить самоконтроль АД 2 раза в день и вести дневник АД, чтобы на повторном приеме располагать более полной информацией [2].

Метод самоконтроля АД

Показатели АД, полученные при проведении самоконтроля АД (СКАД), могут стать ценным дополнением при диагностике АГ и контроле за эффективностью лечения. Доказано, что СКАД повышает приверженность пациентов к лечению. Необходимо учитывать, что СКАД не может дать информацию об уровнях АД в течение «повседневной» (реальной) дневной активности, особенно у работающей части населения, и в ночные часы. Для СКАД могут быть использованы традиционные тонометры со стрелочными манометрами, а также автоматические и полуавтоматические приборы для домашнего применения, прошедшие сертификацию. Для оценки уровня АД в ситуациях резкого ухудшения самочувствия больного вне стационарных условий (в поездках, на работе и др.) могут использоваться запястные автоматические измерители АД с теми же правилами измерения АД. Следует помнить, что АД, измеренное на запястье, может быть несколько ниже уровня АД на плече [2].

Метод суточного мониторирования АД

СМАД имеет ряд преимуществ: предоставляет информацию об уровне АД при «повседневной» активности в реальной жизни пациента, в течение ночи, позволяет уточнить прогноз сердечно-сосудистых осложнений (ССО), более тесно связано с поражением органов-мишеней, чем офисное АД, более точно оценивает эффект антигипертензивной терапии. Только метод СМАД позволяет определить суточный ритм АД, диагностировать ночную гипотензию или гипертензию, динамику АД в ранние утренние часы, равномерность и достаточность антигипертензивного эффекта препаратов [2].

При интерпретации данных СМАД основное внимание должно быть уделено средним значениям АД за день, ночь и сутки; суточному индексу (разница между АД в дневные и ночные часы); величине АД в утренние часы; вариабельности АД, в дневные и ночные часы (std) и показателю нагрузки давлением (процент повышенных значений АД в дневные и ночные часы) [2].

Показания к применению методов СМАД и СКАД в диагностических целях [2]:

- подозрение на «гипертонию белого халата»,
- подозрение на «маскированную» АГ,
- АГ 1 степени по данным офисного АД,
- высокое нормальное офисное АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) у лиц с отсутствием поражения органов-мишеней (ПОМ) и у лиц с низким общим сердечно-сосудистым риском,
- нормальное офисное АД у лиц с ПОМ и у лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском,
- значительные колебания офисного АД в ходе одного или разных посещений врача;
- подозрение на вегетативную, ортостатическую, постпрандиальную, лекарственную гипотонию;
- гипотония во время дневного сна,
- повышение клинического АД или подозрение на преэклампсию у беременных;
- выявление истинной и ложной рефрактерной АГ.

Специфические показания к СМАД [2]:

- выраженные расхождения между уровнем офисного АД и данными СКАД,

- оценка суточного ритма АД,
- подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например, у больных с апноэ сна, ХБП или СД,
- оценка вариабельности АД.

Критерии диагностики АГ

Уровень АД, при котором необходимо диагностировать АГ, различается в зависимости от метода измерения (таблица 3).

Таблица 3

Критерии диагностики АГ [3]

Метод измерения АД	САД (мм рт.ст)		ДАД (мм рт.ст.)
Офисное АД (измеренное в медицинском учреждении)			
АД, измеренное в медицинском учреждении	≥ 140	и/или	≥ 90
Суточное мониторирование АД			
Среднее дневное (или в период бодрствования)	≥ 135	и/или	≥ 85
Среднее ночное (или во время сна)	≥ 120	и/или	≥ 70
Среднее за 24 часа	≥ 130	и/или	≥ 80
Домашнее мониторирование АД			
Среднее при домашних измерениях	≥ 135	и/или	≥ 85

Выделяют также особые фенотипы АД:

- **Устойчивая АГ** – повышение АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. на приеме у врача, при СКАД и СМАД

- **Гипертония белого халата** – форма АГ, при которой повышение АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. отмечается только на приеме у врача, а при СКАД и СМАД показатели АД – в пределах нормальных значений. В 2023 году ESH ввело понятие **неконтролируемая гипертония белого халата** [13].

- **Маскированная (скрытая) АГ** – форма гипертонии, особенностью которой являются нормальные показатели офисного АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) и повышенные – по данным СМАД и/или СКАД [2]. В 2023 году ESH ввело понятие **неконтролируемая скрытая АГ** [13].

- **Изолированная систолическая АГ** – повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. при уровне ДАД < 90 мм рт.ст.

- **Изолированная диастолическая АГ** – повышение ДАД ≥ 90 мм рт.ст. при уровне САД < 140 мм рт.ст.
- **Ночная АГ** – повышение ночного АД $\geq 120/\geq 70$ мм рт.ст. по данным СМАД
- **Изолированная ночная АГ** – повышение ночного АД $\geq 120/\geq 70$ мм рт.ст., дневное АД $< 135/85$ мм рт.ст. по данным СМАД
- **Ортостатическая АГ**
- **Ортостатическая гипотония** [13].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР)

После установления диагноза АГ необходимо определить ее характер, то есть исключить вторичную, или симптоматическую, гипертензию. Затем следует определить степень тяжести заболевания (по уровню АД, Табл.1), стадию ГБ (см. ниже Табл.5) и провести стратификацию риска: определить наличие модифицируемых (обратимых) и немодифицируемых (необратимых) факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вероятность неблагоприятных исходов этих заболеваний; оценить состояние органов-мишеней; выявить ассоциированные с АГ клинические состояния [10].

Факторы (ФР), определяющие сердечно-сосудистый риск, указаны в таблице 4 [3].

Таблица 4

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (с изменениями по [13])

Модифицируемые	Немодифицируемые
Курение в настоящем или в анамнезе	Мужской пол
Дислипидемия (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена): • ОХС $> 4,9$ ммоль/л и/или • ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л и/или • ХС ЛПВП у мужчин – $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин – $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) • ХС не-ЛПВП • Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л • Повышение липопротеина а	Возраст (у женщин ≥ 65 , у мужчин ≥ 55 лет)

СД/гипергликемия натощак (глюкоза натощак 5,6-6,9 ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы = 7,8-11,09 ммоль/л)	Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин)
Гиперурикемия (МК $\geq$ 360 мкмоль/л у женщин, $\geq$ 420 мкмоль/л у мужчин)	Семейный анамнез ранней АГ (в возрасте до 50 лет)
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м ²) или ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м ²)	Ранняя менопауза (в возрасте до 45 лет)
Гиподинамия	Малый вес при рождении
Психологические проблемы, длительный стресс	Осложненная беременность (повторные выкидыши, преждевременные роды, АГ во время беременности, гестационный СД)
ЧСС в покое > 80 уд/мин	Старческая астения
Мигрень с аурой	Миграционный анамнез
Низкий социально-экономический уровень жизни	
Факторы окружающей среды, воздействие загрязнения воздуха или шума	

Помимо ФР, выделяют дополнительные клинические состояния и коморбидности, взаимосвязанные с АГ:

- Резистентная АГ;
- Нарушения сна (в т.ч. ночное апноэ);
- ХОБЛ;
- Подагра;
- Хронические воспалительные заболевания;
- Неалкогольная жировая болезнь печени;
- Хронические инфекции (включая long COVID-19);
- Мигрень;
- Депрессивный синдром;
- Эректильная дисфункция [13].

Цель оценки сердечно-сосудистого риска – правильный выбор комплекса лечебных мероприятий у каждого конкретного больного. Разработано несколько моделей для оценки сердечно-сосудистого риска, в том числе модель SCORE (System Coronary Risk Evaluation – модель систематической оценки коронарного риска, рисунок 2). Она позволяет рассчитать риск смерти от сердечно-сосудистых (не только коронарных) заболеваний в ближайшие 10 лет на основании возраста,

пола, курения, уровня общего холестерина и САД. Имеется два набора таблиц для международного использования: один – для стран с высоким риском (к которым относится наша страна), второй – для стран с низким риском. Создана также электронная интерактивная версия SCORE, известная как Heart Score («сердечный балл») (см. на www.heartscore.org). Шкала SCORE для оценки 10-летнего риска используется у пациентов:

- бессимптомных,
- старше 40 лет,
- без анамнеза ССЗ, СД, ХБП 3-5-й стадий.

Градация уровня суммарного ССР по шкале SCORE:

- менее 1% – низкий;
- от 1 до 4% – средний или умеренно повышенный;
- от 5% до 9% – высокий;
- >10% – очень высокий.



Рисунок 2. Шкала SCORE [3]

У лиц молодого возраста (до 40 лет) за низким абсолютным ССР может скрываться высокий относительный риск и применение таблицы расчета относительного риска (определение «сердечно-сосудистого возраста») может помочь дать им рекомендации о необходимости изменения образа жизни (рисунок 3).

У молодых лиц коррекция факторов риска позволяет:

- ✓ существенно снизить относительный риск,
- ✓ снизить неизбежное повышение абсолютного риска с возрастом.

		Некурящие					Курящие				
Систолическое АД (мм рт.ст.)	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
Холестерин (ммоль/л)											

Рисунок 3. Шкала для оценки относительного ССР [3]

Примечание: риск относителен 1 – самая нижняя крайняя левая ячейка. Человек с уровнями ФР, соответствующими самой верхней правой ячейке, имеет в 12 раз более высокий риск.

Следует отметить, что бывают ситуации, когда пациент без ССЗ, СД, ХБП имеет какой-либо крайне серьезный фактор риска, например, повышение общего холестерина > 8 ммоль/л (в том числе семейную гиперхолестеринемию – СГХС) или повышение АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. ССР у таких пациентов необходимо считать высоким.

В 2021 году Европейское Общество Кардиологов (ESC) предложило новую версию этой шкалы – «SCORE-2» для лиц до 69 лет и «SCORE-2-OP» для лиц 70 лет и старше (OP – old people) (Рисунок 4) [10], [11]. SCORE-2 и SCORE-2-OP позволяют рассчитать 10-летний риск совокупности смертельных и несмертельных неблагоприятных

исходов (смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), обусловленных атеросклеротическим ССЗ. Использовать эти шкалы рекомендовано у всех лиц без установленного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена (семейной гиперхолестеринемии, наследственной гиперлипопротеин(а)емии и др.). Стратификацию риска у пациентов с наличием указанных состояний необходимо проводить в соответствии с табл. 6-7 (см ниже).



Рисунок 4. Шкалы SCORE-2 и SCORE-2-OP

Стадии ГБ

У больных с эссенциальной АГ (ГБ) необходимо определить ее стадию. Выделение стадий ГБ основано на наличии поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС). Стадия ГБ не зависит от уровня АД. Выделяются 3 стадии ГБ (Табл. 5). При вторичной АГ указывается только степень повышения АД, стадия не указывается.

Стадии ГБ [3]

Стадия	Характеристика
I	Нет поражения органов, обусловленного АГ и СД. Возможно наличие факторов риска (ФР).
II	Бессимптомное поражение органов, обусловленное АГ. 1. <u>Сердце – гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ)</u> – ЭКГ-критерии ГЛЖ: Индекс Соколова-Лайона: $S_{V1} + (R_{V5} \text{ или } R_{V6}) > 35 \text{ мм (3,5 мВ)}$ или $R_{aVL} > 11 \text{ мм (1,1 мВ)}$. Корнельский вольтажный критерий: $(R_{aVL} + S_{V3}) > 20 \text{ мм (2,0 мВ)}$ у женщин и $> 28 \text{ мм (2,8 мВ)}$ у мужчин. Корнельское вольтажное произведение: $(R_{aVL} + S_{V3}) [\text{мм}] \cdot \text{продолжительность QRS [мс]} > 2440 \text{ мм} \cdot \text{мс}$. – ЭхоКГ-критерии ГЛЖ: Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ с индексацией на площадь поверхности тела) $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин для лиц с нормальным индексом массы тела или с индексацией на рост $> 47 \text{ г/м}^{2,7}$ у женщин и $> 50 \text{ г/м}^{2,7}$ у мужчин с избыточной массой тела или ожирением 2. <u>Сосуды</u> – СПВ (каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны) $> 10 \text{ м/с}$ (отражает артериальную жесткость: чем выше, тем жёстче). – ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс – САД на лодыжке/САД на плече) $< 0,9$ – Пульсовое давление (для лиц ≥ 65 лет) $\geq 60 \text{ мм рт.ст.}$ (отражает артериальную жесткость) 3. <u>Почки</u> – ХБП С3а и 3б (СКФ 45-59 и 30-44 мл/мин/1.73 м² соответственно) – Экскреция альбумина с мочой 30-300 мг/сут или отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи 30-300 мг/г (3,4-34 мг/моль) 4. <u>Сетчатка</u> – выраженная ретинопатия (геморрагическая или экссудативная, отек зрительного нерва) 5. <u>Сахарный диабет без поражения органов-мишеней</u> • Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$ при 2х измерениях • Глюкоза плазмы через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ • Глюкоза плазмы при случайном определении $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ • HbA1c $\geq 6,5\%$

III	Установленные (ассоциированные) клинические состояния (АКС) и/или ХБП 4-5 ст и/или наличие сахарного диабета (СД) с поражением органов-мишеней Ассоциированные клинические состояния (в т.ч. в анамнезе): <u>1. ЦВБ:</u> – ишемический инсульт – геморрагический инсульт – ТИА <u>2. ИБС:</u> – ИМ – стенокардия – коронарная реваскуляризация (ЧКВ/КШ) <u>3. Наличие атероматозных бляшек при визуализации (стеноз > 50%)</u> <u>4. Заболевания периферических артерий</u> <u>5. ХСН (в т.ч. ХСНсФВ)</u> <u>6. ФП</u> <u>7. ХБП ≥ С4 (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²)</u> <u>8. Тяжелая альбуминурия >300 мг/24 часа или отношение альбумин/креатинин преимущественно в утренней порции мочи >300 мг/г</u> <u>9. СД с поражением органов-мишеней (протеинурия, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка, ретинопатия)*</u>
-----	---

КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда

Оценка СС-риска

На основании уровня АД, наличия ФР, ПОМ, АКС, наличия сахарного диабета (СД), его тяжести, в соответствии с рекомендациями по АГ определяют категорию риска ССО (Табл. 6). В соответствии с обновленными международными рекомендациями (в т.ч. по СД) и рекомендациями МЗ РФ по нарушению липидного обмена, выделена группа пациентов экстремального риска. Данная система стратификации риска, вероятно, в скором времени войдет в рекомендации МЗ РФ по АГ [11][12][14].

**Шкала оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска (ССР)
(с изменениями по [11][12][14]).**

Экстремальный	Сочетание клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС* или два СС-события (осложнения) в течение 2-х лет у пациента с ССЗ, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС-ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л
Очень высокий	— Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесённый ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий — атеросклеротическое ССЗ по данным обследований – значимая АСБ (стеноз $>50\%$) — СД + тяжелые ПОМ** ИЛИ СД+≥ 3 ФР ИЛИ раннее начало СД 1 типа с длительностью >20 лет — Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² — SCORE $\geq 10\%$ — СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или с ФР
Высокий	— Значимо выраженный ФР – ОХС >8 ммоль/л и/или ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. — СГХС без ФР — СД без ССЗ и/или тяжелых ПОМ ИЛИ СД ≥ 10 лет ИЛИ СД с ФР — Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² — SCORE $\geq 5\%$ и $<10\%$ — Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) $>25-49\%$)
Умеренный	— Хорошо контролируемый СД у молодых пациентов (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с продолжительностью СД <10 лет без ПОМ и ФР — SCORE $\geq 1\%$ и $<5\%$
Низкий	— SCORE $<1\%$
*При уровне липопротеина а > 180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС **Тяжелые ПОМ, при которых риск при СД расценивается как очень высокий: • СКФ < 45 мл/мин/1.73 м² независимо от альбуминурии • СКФ 45-59 мл/мин/1.73 м² и микроальбуминурия (соотношение альбумин/креатинин 30-300 мг/г) • Протеинурия (соотношение альбумин/креатинин > 300 мг/г) • Наличие микрососудистых поражений по крайней мере 3-х различных локализаций (например, микроальбуминурия + ретинопатия + полинейропатия) СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФВ – фракция выброса	

Оценка ССР в зависимости от стадии ГБ, степени повышения АД и наличия ФР приведена в таблице 7.

Таблица 7

Оценка степени ССР у пациентов с АГ [3]

Стадия ГБ	Другие ФР, ПОМ или заболевания	Высокое нормальное САД 130–139 ДАД 85–89	Степень 1 САД 140–159 ДАД 90–99	Степень 2 САД 160–179 ДАД 100–109	Степень 3 САД ≥ 180 ДАД ≥ 110
Стадия I	Нет других ФР	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1–2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный/ высокий риск	Высокий риск
	≥ 3 ФР	Низкий/ умеренный риск	Умеренный/ высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия II	ПОМ, ХБП стадия 3 или СД без поражения органов	Умеренный/ высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
Стадия III	Установленное ССЗ, ХБП стадия ≥ 4 или СД с поражением органов	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Целевой уровень АД

При лечении АГ рекомендуется достигать и поддерживать определенных цифр АД, которые называют целевым уровнем АД (Таблица 8).

Таблица 8

Целевые уровни АД [3]

Целевые уровни АД [8]					
САД, мм рт.ст.:					
Возрастная группа	АГ	+ СД	+ ИБС	+ инсульт/ТИА	+ ХБП
18-64 года	120-130				130-139
65-79 лет	130-139				
≥ 80 лет	130-139				
ДАД, мм рт.ст.: <80 (или 70-79) для всех пациентов					

Все описанные в данной главе классификационные критерии отражаются при формулировке диагноза у больных с гипертонической болезнью и вторичной АГ (Табл. 9).

При формулировке диагноза при ГБ необходимо указывать стадию ГБ, степень повышения АД, риск ССО, модифицируемые факторы риска, ПОМ и ассоциированные клинические состояния. Кроме того, в соответствии с рекомендациями МЗ РФ рекомендуется указывать в диагнозе целевой уровень АД. Указание в медицинской документации пациента с АГ целевого уровня АД обязательно, возможен перенос данной информации в раздел «Рекомендованная терапия». У пациентов, у которых на фоне гипотензивной терапии, в течение 3 месяцев и более АД стабилизировано на целевом уровне, допустимо не указывать в диагнозе степень повышения АД, вместо нее указывается «контролируемая» АГ.

Таблица 9

Формулировка диагноза при АГ (с изменениями по [3])

Впервые диагностированная или неадекватно леченная ГБ/вторичная АГ	АГ на фоне адекватной гипотензивной терапии, на фоне которой в течение 3 месяцев и более АД стабилизировано на целевом уровне
• Стадия ГБ (I, II, III)	• Стадия ГБ (I, II, III)
• Степень повышения АД (1,2,3)	• Степень повышения АД (1,2,3). Контроль АД (контролируемая)
• Модифицируемые факторы риска, ПОМ, АКС	• Модифицируемые факторы риска, ПОМ, АКС

Риск развития ССО: низкий (1), умеренный (2), высокий (3), очень высокий (4), экстремальный (5)	Риск развития ССО: низкий (1), умеренный (2), высокий (3), очень высокий (4), экстремальный (5)
Целевой уровень АД (в мм рт.ст.)*	Целевой уровень АД (в мм рт.ст.)*
Осложнения: Гипертоническое сердце ____ стадии. ФП____. ХСН____.	Осложнения: Гипертоническое сердце ____ стадии. ФП____. ХСН____.
<i>Пример формулировки диагноза:</i> Основное заболевание: Гипертоническая болезнь II стадии; 1 степени, риск ССО высокий, целевой уровень АД 120-130/<80 мм рт.ст. Фоновое заболевание: Дислипидемия. Ожирение 1 степени. Осложнения: ХСНсФВ (56%) IIА, II ФК. ХБП 2 стадии (СКФ СКД-EPI 63 мл/мин/1,73 м², A2).	<i>Пример формулировки диагноза:</i> Основной диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени; неконтролируемая, риск ССО очень высокий, целевой уровень АД 130-139/<80 мм рт.ст. Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1C ≤ 7,5%. Дислипидемия. Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием общей сонной артерии (ОСА) до 65%. Ожирение 3 степени. Осложнения: Гипертоническое сердце IV ст. ХСНнФВ (36%) IIБ, III ФК. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, EHRA III. Пароксизм фибрилляции предсердий от (дата), купированный электроимпульсной терапией. CHA2DS2-Vasc.... баллов. HAS-BLED баллов. EHRA IIа. ХБП 4 стадии (СКФ СКД-EPI 26 мл/мин/1,73 м²).
*Указание в медицинской документации пациента с АГ целевого уровня АД обязательно, возможен перенос данной информации в раздел «Рекомендованная терапия».	

Список сокращений

CHA2DS2 – VASC – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий

EHRA – шкала оценки тяжести симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий Европейской ассоциации сердечного ритма

ESC – Европейское общество кардиологов

ESC-2021 – рекомендации Европейского Общества Кардиологов 2021 года

ESH – Европейское общество по гипертонии

HAS-BLED – шкала для оценки риска кровотечений.

SCORE – System Coronary Risk Evaluation

SPRINT – Systolic Blood Pressure Intervention Trial

АГ – артериальная гипертония

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АКС – ассоциированные клинические состояния

АНА – Американская ассоциация сердца

АСБ – атеросклеротическая болезнь

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДМАД – домашнее мониторирование АД

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ

ИМТ – индекс массы тела

ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

СГХС – семейная гиперхолестеринемия

СД – сахарный диабет

СКАД – самоконтроль АД

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование АД

СН – сердечная недостаточность

СПВ – скорость пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ACC – Американская коллегия кардиологов

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС – ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

МК – мочевая кислота
ОР – old people
ОСА – общая сонная артерия
ОХС – общий холестерин
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПОМ – поражения органов-мишеней
РМОАГ – Российское научное общество артериальной гипертонии

Контрольные вопросы

1. Дайте определение АГ и охарактеризуйте её распространённость
2. Укажите уровень АД, соответствующий АГ 1-й, 2-й и 3-й стадий
3. Перечислите виды измерения АД, прокомментируйте их достоинства и недостатки
4. Перечислите особые формы АГ и сформулируйте их критерии
5. Объясните значение оценки ССР при обследовании пациента с АГ
6. Перечислите органы-мишени АГ

Тест №1

Какой уровень АД считается целевым? Выберите единственный правильный ответ

- А. У пациентов старше 80 лет целевым считается уровень АД, сопровождающийся хорошим общим самочувствием
- Б. У пациентов в возрасте 65-79 лет целевой уровень АД определяется в зависимости от сопутствующих заболеваний
- В. Целевой уровень АД составляет 120/70 мм рт ст для любого возраста и не зависит от сопутствующих заболеваний
- Г. Целевой уровень АД для пациентов 18-64 лет, имеющих ХБП, составляет 120-130/70-79 мм рт ст

Список литературы

7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. 2018. № 33(39). С. 3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Чазов И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва: , 2013. 63 с.
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал. 2020. № 3(25). С. 149–218. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Алиев А.Р., Шахназаров А.А. Некоторые исторические аспекты

- изучения артериальной гипертензии // Международный научно-исследовательский конкурс. Петрозаводск, 2020. 2020. С. 36–40.
11. Цырлин В.А., Плисс М.Г., Кузьменко Н.В. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней. // Артериальная гипертензия. 2016. № 2(22). С. 144–152.
 12. Жареникова Н.В., Лопатинская Н.В., Тугова Ю.Е. Гипертоническая болезнь: история вопроса и современные аспекты лечебной тактики // История и педагогика естествознания. 2018. № 4. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.24411/2226-2296-2018-10408>.
 13. Корж А.Н. Артериальная гипертензия: история и современность // THE 2ND CONGRESS OF HISTORIANS OF MEDICINE OF UKRAINE. 2019. С. 57–63.
 14. Шляхто Е.В., Конради А.О. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума // Артериальная гипертензия. 2004. № 2(10). С. 98–103.
 15. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации АСС/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. № 5(17). С. 99–119.
 16. Фролова Е.В. Артериальная гипертензия // Российский семейный врач. 2016. № 2(20). С. 6–18. DOI: [10.17816/RFD201626-18](https://doi.org/10.17816/RFD201626-18).
 17. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal. 2021. № 34(42). С. 3227–3337. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484).
 18. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. Атеросклероз и дислипидемии 2020; №1:7-40
 19. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, de Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE; Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Jun 21. doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480). Epub ahead of print. PMID: 37345492.
 20. Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. Российское кардиологическое общество, 2023.

Глава 2. Методы и алгоритм обследования пациентов с артериальной гипертензией. Сбор анамнеза. Физикальное обследование. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Миронова Т.Н.¹, Голубев Ю.Ю.², Резник Е. В.²,

¹ кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Артериальная гипертензия (АГ) – с одной стороны, это синдром, который включает в себя целый комплекс симптомов, одним из которых является повышение артериального давления (АД). С другой стороны, первичная (эссенциальная) АГ, которая называется гипертонической болезнью, представляет собой отдельную нозологическую форму, а вторичная АГ является осложнением основного заболевания, которое является ее причиной. Т.е. АГ у больного представляет собой или **синдром и нозологию** (при первичной АГ), или **синдром и осложнение** определенной патологии (при вторичной АГ).

Диагностика АГ включает следующие этапы: [1]

1. Сбор жалоб;
2. Сбор анамнеза;
3. Физикальное обследование, в том числе общий осмотр, осмотр области сердца, сосудов, пальпацию, перкуссию и аускультацию сердца, сосудов;
4. Инструментальные методы исследования;
5. Лабораторные методы исследования;
6. Генетические исследования;
7. Оценку сердечно-сосудистого риска.

Сбор жалоб.

Важно помнить, что у многих пациентов длительное время АГ может протекать бессимптомно [3]. При появлении клинической симптоматики в большинстве случаев жалобы пациента с АГ имеют неспецифический характер и включают в себя:

- головную боль,
- головокружение (вертиго) несистемного характера,

- сердцебиение,
- носовые кровотечения,
- чувство «жара»,
- общую слабость, усталость, быструю утомляемость, снижение работоспособности,
- раздражительность, подавленное настроение,
- плохой сон и др.

В дальнейшем могут появляться симптомы поражения органов-мишеней:

- боли в области сердца: длительные, чаще в покое, не проходящие от нитроглицерина, носят функциональный характер (синдром кардиалгии), боли в области сердца давящего характера с иррадиацией в левую руку на фоне повышения АД, купирующиеся после приема гипотензивных препаратов в течение 15 минут (синдром стенокардии), одышка при физической нагрузке, пастозность или отеки нижних конечностей к вечеру (поражение сердца – ХСНсФВ, на поздних этапах – ХСНнФВ);

- мелькание «мушек» перед глазами (спазм сосудов сетчатки), снижение и нарушение зрения (поражение сетчатки);
- шум в ушах (поражение головного мозга)
- другие.

Головная боль считается одним из характерных симптомов АГ [7]. Нередко она является единственным проявлением АГ. Характер боли может быть различным, иногда пациенты описывают тяжесть в голове («голова как будто налита свинцом»). Часто головная боль локализуется в затылочной области [8],[5], усиливается при физической, эмоциональной нагрузке, изменениях положения головы и тела. На более поздних стадиях характер головной боли может меняться [7].

Длительно существующая АГ сопровождается поражением ткани головного мозга вследствие ухудшения мозгового кровообращения и ишемии. На начальных этапах АГ превалирует общемозговая симптоматика: общая слабость, утомляемость, головная боль и т.п. По мере прогрессирования АГ могут присоединяться эмоциональные и когнитивные нарушения: нарушения внимания, мышления, памяти [8].

Вышеперечисленные симптомы могут присутствовать постоянно или появляться периодически на фоне повышения АД – гипертонических кризов. При гипертонических кризах может быть тошнота, рвота. Необходимо уделять особое внимание частоте развития гипертонических кризов. Часто повторяющиеся кризы характерны для опухолей мозгового слоя надпочечников. Повторные эпизоды потливости, головной

боли, тревоги, сердцебиения встречаются у больных с феохромоцитомой [6]. Периодическая мышечная слабость и судороги, полиурия, никтурия дают основания заподозрить гиперальдостеронизм, опухоли коркового слоя надпочечников [7]. Отеки лица, рук в утренние часы характерны для патологии почек. Также важны симптомы, позволяющие предполагать заболевания щитовидной железы, надпочечников, черепно-мозговые травмы, которые могут являться причинами вторичной АГ.

Анамнез больных с АГ

Особое внимание следует уделять сбору анамнеза для получения информации о факторах риска, признаках поражения органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояниях (АКС) и вторичных формах АГ [5]. Сбор анамнеза при АГ должен включать в себя 4 этапа.

I. Наличие в анамнезе или в момент обращения факторов риска АГ:

1) Семейный анамнез АГ, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в молодом возрасте (*моложе 55 лет для лиц мужского пола и моложе 65 лет для лиц женского пола*); острого нарушения мозгового кровообращения; ассоциированных факторов риска (например, сахарного диабета, дислипидемии, семейной гиперхолестеринемии, наследственной гиперлипопротеин(а)-емии, тромбофилии), наличие у родственников заболеваний, которые могут инициировать развитие вторичной АГ (поликистоз почек, опухоли надпочечников и др.);

2) Индивидуальный анамнез АГ, ССЗ, ассоциированных факторов риска (например, сахарного диабета, дислипидемии, семейной гиперхолестеринемии, наследственной гиперлипопротеин(а)-емии, тромбофилии);

3) Анамнез курения, стаж курения, количество выкуриваемых сигарет за сутки, индекс курящего человека;

4) Диетические привычки (например, переедание, чрезмерное употребление сладкой, жареной и острой пищи, неправильный режим питания) и чрезмерное употребление поваренной соли;

5) Злоупотребление алкоголем;

6) Малоподвижный образ жизни – гиподинамия;

7) Указание в анамнезе на эректильную дисфункцию у мужчин, ранняя менопауза (до 45 лет) у женщин;

8) Состояние сна (трудности с засыпанием, ночные пробуждения, фрагментация сна), наличие храпа, эпизодов ночного апноэ (информация от членов семьи);

9) Наличие АГ/преэклампсии во время беременности;

- 10) Стрессы, низкий социально-экономический уровень;
- 11) Повышение частоты сердечных сокращений (>80 в минуту);
- 12) Повышение уровня мочевой кислоты в крови – гиперурикемия.

II. Наличие в анамнезе или в момент обращения ПОМ, ССЗ, инсульта и заболеваний почек

1) *Головной мозг и органы зрения:* головная боль, вертиго, синкопальные состояния, нарушения зрения, транзиторные ишемические атаки (ТИА), нарушения моторных или сенсорных функций, инсульт, реваскуляризация сонных артерий в анамнезе, когнитивные нарушения, деменция (у лиц старшего возраста);

2) *Сердце:* боль в области грудной клетки ангинозного и/или неангинозного характера, одышка, отеки, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, синкопе, сердцебиения, нарушения ритма (особенно фибрилляция предсердий), сердечная недостаточность;

3) *Почки:* снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), жажда, полиурия, никтурия, гематурия, инфекции мочевыводящих путей, злоупотребление обезболивающими препаратами;

4) *Периферические артерии:* похолодание конечностей, перемежающаяся хромота, дистанция ходьбы, боли в покое, реваскуляризация периферических артерий.

III. Наличие в анамнезе или в момент обращения данных, которые могут позволить заподозрить вторичные формы АГ.

1) Появление высоких цифр АД (160 мм рт.ст. и более) у лиц в возрасте до 40 лет. Внезапное развитие АГ или быстрое ухудшение течения АГ у лиц в возрасте 60 лет и старше;

2) Наличие в прошлом заболеваний почек/мочевыводящих путей, коарктации аорты (особенно у лиц молодого возраста с хорошо выраженным плечевым поясом);

3) Повторяющиеся эпизоды потливости, головной боли, тревоги или сердцебиения, позволяющие заподозрить феохромоцитому;

4) Указание в анамнезе на эпизоды спонтанной или спровоцированной диуретиками гипокалиемии, приступы мышечной слабости или судорог (исключить гиперальдостеронизм);

5) Признаки заболеваний щитовидной (прием препаратов тиреоидных гормонов или тиреостатиков) или паращитовидных желез;

6) Беременность или приём оральных контрацептивов в настоящее время;

7) Указания в анамнезе на синдром ночного апноэ (остановки дыхания во сне, храп, длительное нарушение ночного сна, дневная сонливость);

8) Употребление наркотических препаратов/субстанций/сопутствующей терапии, приводящих к повышению АД (перечень данных веществ приведен в таблице 1).

Таблица 1

Вещества, повышающие уровень АД [5]

Группы препаратов	Представители
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	ибупрофен, напроксен, кетопрофен, диклофенак, мелоксикам и др.
Адрено– и симпатомиметики (антиконгестанты)	псевдоэфедрин, фенилэфрин
Сосудосуживающие капли в нос	нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин и др.
Кортикостероидные, минералкортикоидные препараты	дексаметазон, бекламетазон, преднизолон и др.
Препараты от мигрени	суматриптан, элетриптан
Антидепрессанты (например, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты)	флуоксетин, венлафаксин и др.
Препараты для лечения ожирения центрального действия	сибутрамин
Комбинированные оральные контрацептивы	дезогестрел, этинилэстрадиол, гестоден, дроспиренон и др.
Иммунодепрессанты	циклоспорин
Препараты с лакрицей (Солодка голая)	сироп, сырье растительное измельченное
Травяные/растительные препараты	эфедра, Сент-Джонс сусло.
Анаболические стероиды	метандиенон и др.
Алкоголь, стимулирующие и наркотические	кокаин, амфетамин, метилфени-

вещества	дат дексметилфенидат, декстро-амфетамин, экстази
Препараты эритропэтина	
Атипичные нейролептики	клозапин, оланзапин
Кофеин	
Ингибитор ангиогенеза	бевацизумаб
ингибиторы тирозинкиназы	сунитиниб, сорафениб

IV. Принимавшаяся в анамнезе или в момент обращения антигипертензивная терапия:

1. Текущая/прошлая антигипертензивная терапия, включая дозировки, эффективность и переносимость препаратов;

2. Приверженность к терапии (в рутинной практике удобно использовать шкалу/опросник Мориски-Грина [10]: забывали ли Вы когда-нибудь принять препараты, невнимательно ли относитесь к часам приема лекарственных средств, не пропускаете ли препараты при хорошем самочувствии, не пропускаете ли препараты при плохом самочувствии после приема лекарственных средств. За каждый положительный ответ начисляется один балл, при сумме баллов равной 4 пациент привержен к терапии, при – 3 и менее баллах не привержен).

Физикальное обследование

Всем пациентам с АГ рекомендовано проводить общепринятое физикальное обследование, в т.ч. оценку общего состояния, определять антропометрические данные для выявления избыточной массы тела/ожирения, его типа, измерять АД на обеих руках, проводить осмотр, перкуссию, пальпацию и аускультацию сердца, пальпацию и аускультацию периферических артерий для выявления патологических шумов [11]. При этом также необходимо выявлять факторы риска (ФР), признаки вторичных форм АГ и ПОМ.

Осмотр больного. Положение больного у большинства пациентов с АГ не изменено (активное). Исключением являются больные с парезами, параличами вследствие перенесенного инсульта и с левожелудочковой сердечной недостаточностью (вынужденное положение ортопноэ) [8].

У многих пациентов с АГ выявляются признаки ожирения, с помощью расчета индекса массы тела (ИМТ) определяют степень ожирения.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывают по формуле [4]:

$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост}^2\text{(м)}.$

Согласно рекомендациям рабочей группы экспертов ВОЗ, нормальной массой тела считается ИМТ 18,5-24,9 кг/м², избыточной массой тела – ИМТ 25,0-29,9 кг/м², ожирением 1 степени – 30,0-34,9 кг/м², ожирением 2 степени – 35,0-39,9 кг/м², ожирением 3 степени – $\geq 40,0$ кг/м². Абдоминальный (центральный, яблочный) тип ожирения характеризуется окружностью талии (этот показатель косвенно отражает количество висцерального жира) ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин для лиц европеоидной расы.

При высоком АД при осмотре может быть выявлена усиленная пульсация сонных, подключичных и лучевых артерий. При длительном течении АГ могут выявляться признаки левожелудочковой недостаточности: ортопноэ, ослабленное везикулярное дыхание и влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких. В тяжелых случаях со временем может присоединиться правожелудочковая сердечная недостаточность: отеки нижних конечностей, периферический цианоз (акроцианоз), гепатомегалия, набухание шейных вен. Иногда выявляются отеки/пастозность не только нижних, но и верхних конечностей и лица. Больные при этом могут отмечать невозможность полностью сжать пальцы кистей рук или испытывают затруднения при снятии обручального кольца с пальца («симптом кольца»). Развитию отеков могут способствовать повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), задержка натрия и воды, первичные заболевания почек или поражение почек как органомышеней при АГ, а также прием некоторых лекарственных средств (например, блокаторов медленных кальциевых каналов) [8].

Цвет кожного покрова. Гиперемия лица, верхней половины туловища может быть связана с расширением периферических сосудов. Бледность иногда выявляется во время гипертонического криза в связи с резким спазмом периферических сосудов [3].

Осмотр, пальпация и перкуссия сердца. В начале заболевания верхушечный толчок и границы сердца не изменены. В дальнейшем отмечается поражение сердца с развитием концентрической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (усиленный верхушечный толчок) [9], затем наступает дилатация ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (усиленный верхушечный толчок смещается влево – усиленный разлитой), в финальной стадии прогрессирующее снижение сократительной способности миокарда ЛЖ сопровождается значительной миогенной дилатацией ЛЖ (разлитой верхушечный толчок, таблица 2) [9].

Таблица 2

Данные пальпации сердца в больных с различными стадиями АГ [8]

Стадии АГ	Сердце	Верхушечный толчок
I	Нет гипертрофии и дилатации ЛЖ	в норме
II	Концентрическая гипертрофия ЛЖ	усиленный
	Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	усилен и смещен влево (разлитой)
III	Миогенная дилатация ЛЖ	смещен влево (разлитой)

Можно выявить расширение сосудистого пучка вправо, обусловленное расширением аорты, ее удлинением и разворотом [8].

Аускультации сердца:

Тоны:

I тон сердца на верхушке. В начальных стадиях заболевания, на фоне гипертрофии ЛЖ выявляется громкий I тон сердца. По мере развития гипертрофии и дилатации ЛЖ происходит заметное уменьшение громкости I тона.

Таблица 3

Аускультация сердца при АГ [5]

Тон сердца	Изменения тона	Значение
I тон на верхушке	Усиленный	Концентрическая гипертрофия ЛЖ
	Уменьшение громкости	Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ
	Ослабление	Миогенная дилатация ЛЖ
	Ослабление	Митральная недостаточность на фоне дилатации ЛЖ
II тон на аорте	Акцент	Высокое АД

Ослабление I тона может быть обусловлено возникновением относительной недостаточности митрального клапана, которая развивается на фоне дилатации ЛЖ, растяжения фиброзного кольца митрального клапана и неполного смыкания створок митрального клапана (Таблица 3) [9].

II тон сердца усилен (акцент) на аорте, что объясняется прежде всего высоким уровнем АД. Кроме того, акцент II тона может связан с атеросклерозом аорты.

Дополнительные тоны. Гипертрофия миокарда ЛЖ закономерно сопровождается более или менее выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ, развитие которой зачастую предшествует развитию ги-

пертофнии ЛЖ. При этом на верхушке нередко выслушивается патологический IV тон сердца (пресистолический ритм галопа). После развития дилатации ЛЖ и снижении его сократимости (систолической дисфункции) может начать выслушиваться патологический III тон сердца на верхушке (протодиастолический ритм галопа). В ряде случаев удастся услышать и III, и IV тоны (суммационный галоп) [8].

Шумы. Функциональный систолический шум на аорте (II межреберье справа от грудины) – довольно частая находка у больных АГ. Шум связан с расширением аорты и наличием атеросклеротических изменений в ее стенке, которые сопровождаются турбулентным током крови. При развитии относительной недостаточности митрального клапана выслушивается систолический шум на верхушке, проводящийся в левую подмышечную область, в сочетании с ослаблением I тона и увеличением размеров левого предсердия (ЛП) (таблица 4) [8].

Таблица 4

Шумы в сердце при АГ [8]

Локализация	Характеристика шума	Причина шума
На аорте	Функциональный систолический шум	Расширение аорты, атеросклероз
	Патологический систолический шум	Аортальный стеноз Коарктация аорты
На верхушке	Систолический шум	Митральная недостаточность

Артериальный пульс при АГ напряженный, хорошего наполнения, большой и твёрдый. Может выявляться тахикардия и нарушения ритма.

Артериальное давление. Высокие цифры АД являются основным методом диагностики АГ (см выше).

Исследование других органов.

Исследование легких позволяет своевременно диагностировать левожелудочковую недостаточность, которая характеризуется ослаблением везикулярного дыхания и наличием влажных мелкопузырчатых незвучных (незвонких) хрипов в нижних отделах легких. На фоне гипертонического криза может развиваться острая левожелудочковая сердечная недостаточность, формами которой являются сердечная астма, интерстициальный и альвеолярный отек легких, кардиогенный шок. При сердечной астме выслушиваются сухие басовые хрипы над всей поверхностью легких. Альвеолярный отек легких характеризуется нарастанием количества влажных незвучных хрипов, которые вначале выслушиваются как мелко- и среднепузырчатые, а затем стано-

вятся крупнопузырчатыми. Хрипы вначале выслушиваются в нижних отделах легких, затем над всей поверхностью легких [9].

Исследование органов брюшной полости позволяет получить в основном информацию о наличии признаков застоя по большому кругу кровообращения (набухание шейных вен, гепатомегалия, асцит, гидроперикард, гидроторакс), что встречается в основном на поздних стадиях заболевания, после перенесенного инфаркта миокарда и на фоне тотальной (бивентрикулярной) сердечной недостаточности. Выявленное при пальпации опухолевидное образование может оказаться поликистозной почкой. При аускультации живота над брюшной аортой может быть выслушан систолический шум, который может быть вызван, например, ее аневризмой или разрывом [8].

Исследование почек. Метод пальпации почек в некоторых случаях позволяет обнаружить увеличение почек (поликистоз, пиелонефрит, опухоли почки, мочекаменная болезнь, осложненная гидронефрозом, амилоидоз и др.). Аускультация сосудов почек дает возможность выявить систолический шум в проекции почечных артерий на переднюю брюшную стенку, обусловленный их стенозом [7]. Эти данные позволяют заподозрить вторичный почечный генез АГ.

Правила измерения АД в кабинете врача (офисное АД) [2].

Во время первого визита пациента измерение АД в медицинском учреждении рекомендовано проводить на обеих руках для выявления возможного поражения артерий (в первую очередь, атеросклеротического генеза), ассоциированного с более высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). При выявленной разнице показателей между правой и левой руками в дальнейшем рекомендовано проводить измерения на руке с более высоким уровнем АД.

- Пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 минут до начала измерения АД.

- Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1–2 минуты, дополнительное третье измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на более, чем 5 мм рт. ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений.

- Следует использовать манжету стандартного размера для большинства пациентов, однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров в зависимости от окружности плеча (Таблица 2 глава 1).

- Манжета должна располагаться на уровне сердца (условно измеряемое АД принято считать давлением в аорте), при этом необходимо

обеспечить поддержку спины и руки пациента для того, чтобы избежать мышечного напряжения. До измерения АД следует исключить выполнение изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД.

- При использовании аускультативного метода важно ориентироваться на фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова для определения систолического и диастолического АД, соответственно.

- При первом посещении врача всегда необходимо измерять АД у пациента на обеих руках.

- Необходимо зарегистрировать частоту сердечных сокращений и оценить пульс с целью исключения нарушений ритма.

Инструментальная диагностика

Инструментальные методы диагностики необходимы для исключения вторичных форм АГ, выявления поражения органов-мишеней, оценки сердечно-сосудистого риска, и сопутствующей патологии, влияющей на эффективность лечения и качество жизни пациента.

I. Обязательные инструментальные методы обследования при АГ:

- ЭКГ в 12-ти общепринятых отведениях – для выявления признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нарушений ритма сердца и проводимости [9].

- Исследование глазного дна – проводится врачом-офтальмологом. Рекомендовано пациентам с АГ 2–3-й степени, а также всем пациентам с сахарным диабетом [6].

II. Дополнительные методы исследования:

- Эхокардиографическое исследование – рекомендовано при наличии изменений на ЭКГ или симптомов/признаков дисфункции ЛЖ; оцениваются толщина стенок, размеры полостей сердца, наличие и форма гипертрофии ЛЖ, состояние клапанов сердца [10].

- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей – проводится для выявления атеросклеротических бляшек/стенозов внутренних сонных артерий и артерий нижних конечностей. Данный метод может быть рекомендован пациентам с АГ и дислипидемией в сочетании с цереброваскулярной болезнью или признаками атеросклеротического поражения сосудов других локализаций, при указании в анамнезе на преходящую слабость в конечностях с одной стороны или онемение половины тела, а также лицам мужского

пола в возрасте старше 40 лет, женского пола – старше 50 лет и пациентам с высоким общим сердечно-сосудистым риском [6].

- Ультразвуковое исследование почек и дуплексное сканирование артерий почек – необходимо для оценки размеров, структуры, а также наличия врожденных аномалий почек или стеноза почечных артерий. Данный метод исследования рекомендован пациентам с нарушением функции почек, альбинурией и при подозрении на вторичную форму АГ [10].

- Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга проводятся для исключения инфаркта головного мозга, микрокровоизлияний и повреждений белого вещества, включая другие патологические образования. Следует проводить пациентам с АГ при наличии неврологических симптомов и/или когнитивных нарушений [7].

- Суточное мониторирование АД проводят для оценки среднесуточного, ночного АД и суточного индекса. Следует проводить пациентам при подозрении на маскированную АГ, резистентную АГ, гипертонию «белого халата», а также для оценки контроля АД [1].

Таблица 5

Поражение органов-мишеней при АГ [1]

Параметр	Критерии/расчет	Значение
Поражение сердца		
ЭКГ		
ГЛЖ	• $Sv1+Rv5/6$ (критерий Соколова-Лайона)	>35 мм
	• Амплитуда зубца R в отведении aVL	≥ 11 мм
	• $Sv3+RaVL$ (корнельский вольтажный критерий)	>28 мм (м) >20 мм (ж)
	• Длительность QRS* корнельский вольтажный критерий	>2436 мм*мс
ЭХО-КГ		
ГЛЖ	Индекс массы миокарда ЛЖ/рост ^{2,7} (г/м ^{2,7}) у лиц с избыточной массой тела или ожирением	>50 (м) >47 (ж)
	Индекс массы миокарда ЛЖ/площадь по-	> 115 г/м ² (м)

	верхности тела для лиц с нормальным индексом массы тела	> 95 г/м ² (ж)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ	≥0,43
Размер ЛЖ	КДР ЛЖ/рост (см/м)	>3,4 (м) >3,3 (ж)
Размер ЛП	Объем ЛП/рост ² (мл/м ²)	>18,5 (м) >16,5 (ж)
Поражение сосудов		
УЗИ сонных артерий		
КИМ	Толщина комплекса интима-медиа	>0,9 мм
Бляшка	КИМ или	>1,5 мм
	Локальное увеличение толщины КИМ или	>0,5 мм
	Утолщение КИМ по сравнению с окружающей	> 50%
Жесткость крупных артерий		
СПВ	Скорость распространения пульсовой волны от сонной до бедренной артерии. Показатель аортальной жесткости и артериосклероза	>10 м/с
Поражение артерий нижних конечностей		
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс. Скрининг для выявления атеросклероза нижних конечностей	<0,9
Фундоскопия		
Гипертоническая ретинопатия	геморрагии, микроаневризмы, экссудаты, «ватные пятна» и отек соска зрительного нерва	Наличие
Поражение почек, надпочечников		
УЗИ, КТ с/без контрастированием, МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства		
Оценка размеров и структуры почек: уменьшение размеров, рубцовые изменения паренхимы и др. Допплеровское исследование почечных артерий для исключения реноваскулярных заболеваний, особенно при выявлении асимметрии размеров почек		
Состояние брюшной аорты, необходимо исключить аневризму и поражение сосудов. Обследовать надпочечники для исключения аденомы или феохромоцитомы		
Поражение головного мозга		
МРТ головного мозга		
Гиперинтенсивность белого вещества, бессимптомные микроинфаркты (лакунарные инфаркты), микрокровоизлияния и участки атрофии мозга		
Оценка когнитивных функций		
тесты	опросник MMSE (Mini-Mental State Examination)	< 20 бал.
	Монреальский когнитивный опросник	< 22 бал.
	Аризонский опросник для родственников	> 14 бал.

Лабораторные методы исследования

Для установления диагноза АГ лабораторная диагностика не требуется, однако, она необходима с целью исключения вторичных форм АГ, выявления изменений органов-мишеней, оценки риска сердечных катастроф, и сопутствующей патологии [1]. Лабораторные методы, которые могут назначаться пациентам с АГ, включают:

1. Общий (клинический) анализ крови (гемоглобин/гематокрит, цветовой показатель, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ) [11].

2. Общий анализ мочи с исследованием осадка, количественная оценка суточной альбуминурии или отношения альбумин/креатинин [11].

3. Исследование общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови, уровня липопротеина(а) [9].

4. Исследование уровня калия, натрия, мочевой кислоты в сыворотке крови [1].

5. Определение уровня глюкозы натощак и после еды в венозной или капиллярной крови, гликированного гемоглобина (HbA1c) [2].

6. Определение уровня креатинина в крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI [3].

7. Показатели функции печени: билирубин общий и связанный, АСТ, АЛТ, ЛДГ общая, ЛДГ-5, ЩФ, ГГТП, общий белок, фракции [4]

8. Определение в крови концентрации альдостерона и ренина и оценка их соотношения [5].

9. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4) [6].

10. Анализ на кортизол в суточной моче при подозрении на синдром Кушинга (сбор мочи начинается с пустого мочевого пузыря первую утреннюю порцию мочи выливают), затем собираются все порции мочи, в том числе первая утренняя порция на следующий день).

11. Метанефрины и норметанефрины в суточной моче с применением консерванта соляной кислоты. Определение адреналина, норадреналина, дофамина и их метаболитов в моче отражает активность симпато-адреналовой системы при подозрении на феохромоцитому.

12. Определение уровня АКТГ для диагностики надпочечниковой недостаточности.

13. Биохимический анализ крови. Перечень анализируемых показателей представлен в таблице 6.

**Перечень биохимических показателей крови, изучаемых
при обследовании по поводу АГ [4]**

Показатель	Значение и комментарии
Уровень глюкозы, гликированного гемоглобина	Выявление предиабета, сахарного диабета и оценка сердечно-сосудистого риска рекомендовано всем пациентам с АГ
Уровень креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73м ² по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI).	Выявление нарушения функции почек, оценка сердечно-сосудистого риска
Уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в крови, липопротеина-а	Диагностика дислипидемии, стратификация риска
Уровень электролитов (калий и натрий)	Выявление электролитных нарушений и проведение дифференциальной диагностики с вторичной формой АГ: гипокалиемия характерна для гиперальдостеронизма
Уровень мочевой кислоты	Выявление гиперурикемии как фактора риска АГ (значимый прогностический фактор)

Комплексное лабораторное обследование для исключения причин вторичной АГ [1,11]:

1. *Заболевания почек.* Частой причиной АГ у детей являются паренхиматозные заболевания почек (гломерулонефрит, врожденные пороки развития, рефлюкс-нефропатия), у молодых женщин – фибромускулярная гиперплазия (или фиброзно-мышечная дисплазия) почечных артерий, у пожилых пациентов – атеросклероз почечной артерии/й. Специфическим признаком поражения почечных артерий является быстрое и значительное нарастание уровня креатинина крови при назначении ингибиторов АПФ (нарастание более 0,5-1 мг/дл).

2. *Гиперальдостеронизм.* Проводят исследование калия и натрия. Для более точной диагностики рекомендуется исследование альдостерона и ренина и оценка их соотношения. Гиперальдостеронизм обусловлен аденомой или двусторонней гиперплазией коры надпочечников.

3. *Заболевания щитовидной железы,* протекающие как с гипертиреозом, так и гипотиреозом. Гипертиреоз как причина АГ чаще

встречается у пациентов в возрасте 20-50 лет, в то время как гипотиреоз – у пожилых пациентов (старше 60 лет). Для оценки функции щитовидной железы исследуют уровень тиреотропного гормона ТТГ и свободного тироксина Т4. Для гипертиреоза характерно ↑Т4 и ↓ТТГ. Для гипотиреоза характерно ↓Т4 и ↑ТТГ.

4. *Заболевания крови*, в том числе анемия и истинная полицитемия. Для исключения этих состояний проводят общий анализ крови. Кроме того, крайне важно своевременно выявлять маркеры тромбофилии, в т.ч. генетические (Лейденовскую мутацию V фактора и др., маркеры антифосфолипидного синдрома, дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S), и начинать профилактическую терапию у больных с тромбофилией для предотвращения тромботических сердечно-сосудистых событий.

Генетические исследования.

Проведение генетических исследований нецелесообразно в рутинном обследовании больных АГ и может быть рекомендовано в специализированных учреждениях для пациентов с подозрением на редкие моногенные причины вторичных АГ. Среди них – альдостеронизм, подавляемый глюкокортикоидами, синдром Лиддла и некоторые другие, когда мутация в одном гене полностью объясняет патогенез АГ. Существуют также наследственные формы феохромоцитомы и паранеоплазии, которые также являются редкими причинами АГ [5]. Исследования на тромбофилию нужно проводить у лиц молодого возраста (до 50 лет) без серьезных факторов риска с состоявшимися сердечно-сосудистыми событиями, у женщин, принимающих контрацептивы, у беременных, при наличии родственников с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО), а также при рецидивах ВТЭО [5]. Они должны включать в себя:

- 1) Контроль уровня D – димера
- 2) Для исключения/подтверждения наследственной тромбофилии – анализ крови на:
 - антитромбин III (АТ III),
 - протен С и протеин S,
 - резистентность к активированному протеину С,
 - мутации генов фактора V Лейдена, протомбина G20210A
- 3) Для исключения/подтверждения наличия антифосфолипидного синдрома – анализ крови на
 - антикардиолипиновые антитела (АКЛ) IgG, IgM

- волчаночный антикоагулянт (ВА) IgG, IgM
- антител к b2-гликопротеину I (анти-b2-гп I) IgG, IgM

Таблица 7

**Наиболее значимые генетические маркеры тромбофилии
(с изменениями по [5])**

Ген	Маркер	Продукт гена	Неблагоприятные варианты гена, частота встречаемости в Европейской популяции	Клинические последствия
Ген протромбина (FII).	G20210 A	Протромбин	Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210. Неблагоприятны генотипы G/A (гетерозиготы) и A/A (гомозиготы).	Повышенный уровень протромбина, приводящий к увеличению концентрации тромбина и чрезмерному росту сгустков фибрина.
Ген фактора свертываемости крови V (F5) – Лейденовская мутация	G1691A (Arg506 Gln) (Leiden)	Фактор V; в активированной форме – основной регулятор коагуляции (кофактор превращения протромбина в тромбин X фактором).	Замена гуанина на аденин в позиции 1691, что приводит к замене аргинина на глутамин в положении 506 фактора V. Это один из трех участков данного белка, в которых он расщепляется естественным анти-коагулянтом – активированным протеином C. Неблагоприятны генотипы G/A, A/A (частота встречаемости аллеля A – 1-8 %).	Увеличение риска тромбообразования за счет отсутствия возможности отрицательной регуляции процесса (расщепления протеином C).

После комплексного обследования, включающего сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования, при необходимости – генетическое исследование, устанавливается клинический диагноз и определяется тактика дальнейшего ведения и наблюдения пациента.

Список сокращений

А – аденин	ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology	ИМТ – индекс массы тела
F5 – ген фактора свертываемости крови V	КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
FII – ген протромбина	КИМ – комплекс интима-медиа
G – Гуанин	ЛДГ- лактатдегидрогеназа
MMSE – Mini-Mental State Examination	ЛЖ – левый желудочек
АГ – артериальная гипертензия	ЛП – левое предсердие
АД – артериальное давление	ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
акл IgG, IgM – антикардиолипидные антитела	НПВС – Нестероидные противовоспалительные средства
АКС – ассоциированные клинические состояния	ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ
АКТГ – адренокортикотропный гормон	ПОМ – поражения органов-мишеней
АЛТ – аланинаминотрансфераза	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
анти-b2-гп I – антитела к b2-гликопротеину I	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент	СПВ – скорость распространения пульсовой волны
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ВА – волчаночный антикоагулянт	ССР – сердечно-сосудистый риск
ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения	T4 – свободный тироксин
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза	ТИА – транзиторная ишемическая атака
	ТТГ – тиреотропный гормон
	ФР – факторы риска
	ЩФ – щелочная фосфатаза

Контрольные вопросы

1. Перечислите этапы диагностики АГ
2. Перечислите наиболее частые неспецифические клинические проявления АГ
3. Сформулируйте отличия функциональной кардиалгии от синдрома стенокардии при АГ
4. Какие факторы индивидуального анамнеза необходимо учитывать при обследовании пациента с АГ?
5. Какие симптомы позволяют заподозрить вторичный характер АГ?
6. Охарактеризуйте значение опросника Мориски-Грина и перечислите входящие в него вопросы
7. Охарактеризуйте значение оценки ИМТ при обследовании пациента с АГ и сформулируйте порядок вычислений
8. Перечислите показания для проведения генетического обследования у пациента с АГ

Тест №2

Укажите перечень биохимических исследований крови, необходимых при обследовании пациента с АГ

- А. Глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин, СКФ, липидный спектр, калий, натрий, моченая кислота
- Б. Кальций ионизированный, щелочная фосфатаза, остеокальцин, паратгормон, 25 (ОН)D
- В. Общий анализ крови, АЛТ, АСТ, железо, ОЖСС, альбумин
- Г. Антиядерные антитела, АСЛ-О, антитела к фосфолипидам, антитела к миелопероксидазе.

Список литературы

1. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом. Санкт-Петербург, 2019. Издание первое. 90 стр. <https://scardio.ru/content/documents/algorithmy.pdf>
2. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией. Под ред. Недогода С.В. Санкт-Петербург, 2015. стр. 55. Издание первое. http://www.ahleague.ru/images/rekom/Algoritmy_AG.pdf
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. – Российское кардиологическое общество, 2020. – 136 с / https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
4. Ведение пациентов с артериальной гипертонией. Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики. – М.: ООО «Медиком», 2015. – 20 стр. / https://www.monikiweb.ru/sites/default/files/page_content_files/Vedenie_patsientov_s_arterialnoy_gipertoniey.pdf
5. ЕОК/ЕОАГ рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией/ Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии

Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) / Российский кардиологический журнал. 2018; 23(12):143–228 // <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>.
<https://scardio.ru/content/Guidelines/3117-8940-1-SM.pdf>

6. Журавлев А.К., Семикин Г.И., Панов Г.А. и др. Особенности артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, диагностика и лечение. В сборнике: человек, здоровье, физическая культура и спорт в изменяющемся мире, 2017. С. 95-101.
7. Резник Е.В., Джигоева О.Н., Камчатнов П.Р., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2019. № 1. С. 12-24.
8. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: МЕДпресс-информ (Москва), 2021. (7-е издание), 904 с. ISBN 978-5-00030-837-0.
9. Струтынский А.В., Струтынский В.А., Тришина В.В. и др. Эхокардиографические маркеры повышенного риска развития ишемического инсульта у больных гипертонической болезнью. Лечебное дело. 2018. № 1. С. 72-81.
10. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Authors/Task Force Members. 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. J Hypertens 2018;36(10):1953—2041.
11. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. / D.E. Morisky, L.W.Green, D.M. Levuine// Medical Care.-1986.-№24(1).— С.67-74

Глава 3. Метод суточного мониторингирования артериального давления

*Алиева А.М.¹, Байкова И.Е.¹,
Томлян Г.Г.¹, Никитин И.Г.¹,
Резник Е.В.²*

¹ Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова
ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Точность диагностики, адекватность и безопасность лекарственной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, и в первую

очередь – артериальной гипертензии (АГ), во многом определяется объективностью измерений показателей артериального давления (АД). Классические разовые измерения АД, благополучно используемые для популяционных исследований, не столь эффективны при оценке особенностей АГ у каждого конкретного пациента. Такое измерение АД не способно зарегистрировать все многообразие колебаний этого показателя в течение суток под влиянием различных физических, эмоциональных и интеллектуальных нагрузок, а также показатели АД в ночное время. Помимо этого, результаты разовых измерений АД довольно часто дают ложное представление об истинных его величинах в результате повышенной тревожной реакции больного, именуемой реакцией «белого халата». Это затрудняет установление и сравнение истинных уровней АД, может приводить к ошибкам в постановке диагноза АГ и оценке эффективности лечения.

Внедрение в практику суточного автоматического мониторингирования АД (СМАД) позволило значительно улучшить качество диагностики АГ. Метод СМАД является безопасным, относительно простым и стандартизованным. Ритмологические и количественные характеристики СМАД высоко воспроизводимы у здоровых людей и у больных с АГ, весьма точно отображают реальные показатели АД; метод вполне подходит для изучения суточных профилей АД. Этот метод обладает высокой прогностической способностью, т.к. согласно данным большого количества клинических исследований установлена статистически достоверная связь между параметрами СМАД, выраженностью поражения органов-мишеней и уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений.

Показания к проведению СМАД: повышенная лабильность АД при повторных измерениях, визитах или по результатам самоконтроля; высокие значения АД у пациентов с небольшим количеством факторов риска и отсутствием характерных для АГ поражений органов-мишеней; нормальные показатели АД у больных с большим числом факторов риска и/или наличием характерных для АГ изменений органов-мишеней; значимые отличия в величине АД на приеме у врача и по данным самостоятельного измерения АД; резистентность к медикаментозной терапии; эпизоды гипотензии, особенно у пожилых пациентов, лиц старческого возраста и у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов; АГ у беременных пациенток; при подозрении на преэклампсию.

Показатели СМАД условно разделяются на **стандартные и дополнительные**. Как правило, именно стандартные показатели представлены в большинстве регистраторов АД. К стандартным показателям СМАД относятся: средние значения систолического, диастолического

ского, среднего, пульсового АД и частоты сердечных сокращения (ЧСС) за сутки, в дневные и ночные часы; почасовые средние значения показателей АД и ЧСС; максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за разные периоды суток; суточный индекс или степень снижения АД в ночные часы; вариабельность систолического, диастолического, среднего и пульсового АД и ЧСС; показатели «нагрузки давлением»: индекс измерений, индекс времени гипертензии (ИВ), индекс площади гипертензии (ИП). К дополнительным показателям СМАД относятся: гипотоническая нагрузка, а также показатели динамики АД в утренние часы (величина и скорость утреннего подъема АД, индекс утренних часов).

Для оценки СМАД рекомендуется использовать **пороговые значения АД**, предложенные экспертами Европейского общества изучения гипертензии. В качестве нормального уровня среднесуточного АД рекомендуется считать <130/80 мм рт. ст.; в период бодрствования нормальным уровнем считается <135/85 мм рт. ст., а во время сна – <120/70 мм рт. ст. В зависимости от показателей АД на приеме в медицинском учреждении (офисного) и при ДМАД или СМАД (внеофисного) можно выделить 4 группы пациентов: нормотензивные, с устойчивой АГ, с маскированной АГ и АГ «белого халата» (Таблица 1).

Таблица 1

Группы пациентов по офисному и внеофисному измерению АД [2]

Группа пациентов	Офисное АД	ДМАД/СМАД
Нормотензивные	Нет АГ	Нет АГ
Устойчивая АГ	АГ	АГ
Маскированная АГ	Нет АГ	АГ
АГ «белого халата»	АГ	Нет АГ

Гипертоническая нагрузка (индекс времени гипертензии, ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды (днем 140/90 мм рт.ст., ночью 120/80 мм рт.ст.). В норме ИВСАД день менее 20 %, ночь менее 10%; ИВДАД день менее 15 %, ночь менее 10% (Рисунок 1, Таблица 2).

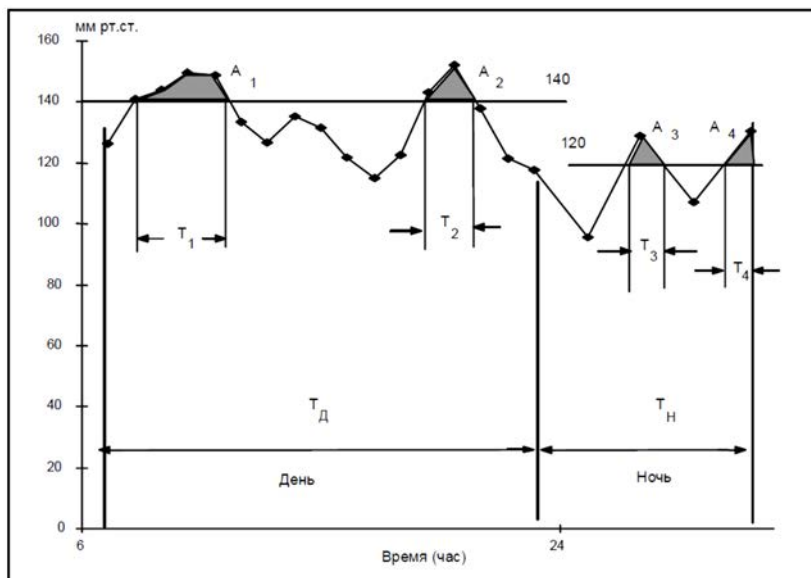


Рисунок 1. Схема расчета индексов нагрузки давлением

$$ИВ(24) = \frac{T_1 + T_2 + T_3 + T_4}{T_H + T_D} \cdot 100\% \approx \frac{N_1 + N_2 + N_3 + N_4}{N_H + N_D} \cdot 100\%$$

$$ИВ(Д) = \frac{T_1 + T_2}{T_D} \cdot 100\% \approx \frac{N_1 + N_2}{N_H} \cdot 100\%$$

$$ИВ(Н) = \frac{T_3 + T_4}{T_H} \cdot 100\% \approx \frac{N_3 + N_4}{N_H} \cdot 100\%$$

$$ИП(24) = A_1 + A_2 + A_3 + A_4 \quad ИПН(24) = (A_1 + A_2 + A_3 + A_4) / 24$$

$$ИП(Д) = A_1 + A_2 \quad ИПН(Д) = (A_1 + A_2) / T_D$$

$$ИП(Н) = A_3 + A_4 \quad ИПН(Н) = (A_3 + A_4) / T_H$$

Таблица 2

Показатели нагрузки давлением.

	Показатель	Норма	Несомненное повышение
Дневные часы (= бодрствование)	Среднее САД	100-135	> 135
	Среднее ДАД	60-85	>85

	Индекс времени САД*	<15%	≥30%
	Индекс времени ДАД*	<15%	≥30%
	Вариабельность САД	<15%	≥15%
	Вариабельность ДАД	<14%	≥14%
Ночные часы (=сон)	Среднее САД	<120	> 120
	Среднее ДАД	<70	> 70
	Индекс времени САД*	<15%	≥30%
	Индекс времени ДАД*	<15%	≥30%
	Вариабельность САД	<15%	≥15%
	Вариабельность ДАД	<12%	≥12%
В течение суток	Среднее САД	<130	>130
	Среднее ДАД	<80	>80
	Среднее пульсовое АД	<46	≥53
	Индекс времени САД*	<15%	≥30%
	Индекс времени ДАД*	<15%	≥30%
	Вариабельность САД	<15%	≥15%
	Вариабельность ДАД	<14%	≥14%

При индексе времени более 50% (днем и/или ночью) говорят о стабильной артериальной гипертензии, ≤50% – лабильной.

Индекс площади гипертонии (area under curve, ИП) – площадь, ограниченная сверху графиком зависимости АД от времени, а снизу – линией пороговых значений АД. Величина ИП зависит как от степени повышения критического уровня, так и от длительности повышения АД. Для индекса площади отсутствуют общепринятые нормативы.

Гипотоническая нагрузка (ГН) – процент измерений АД, находящихся ниже границы нормального АД в зависимости от возраста, пола пациентов и периода суток – для мужчин старше 50 лет 108/68 мм рт.ст. днем, 87/50 мм рт.ст. ночью, для женщин старше 50 лет 90/60 мм рт.ст. и 84/49 мм рт.ст. для дня и ночи соответственно.

Индекс времени гипотонии – процент измерений АД <90/60 в дневные часы и <80/50 в ночные часы.

Индекс площади гипотонии – площадь под кривой АД и пороговыми значениями гипотонии.

Вариабельность АД (ВАД) – естественные физиологические колебания АД. ВАД увеличивается с возрастом. В различные периоды суток определяется по стандартному отклонению от средней величины. За норму приняты следующие величины:

ВСАД сутки-<15,1 мм рт.ст. ВДАД сутки-<12,3 мм рт.ст.

ВСАД день-<15,5 мм рт.ст. ВДАД день-<13,3 мм рт.ст.

ВСАД ночь <14,8 мм рт.ст. ВДАД ночь-<11,3 мм рт.ст.

Степень ночного снижения АД или суточный индекс (СНСАД или СИ) – разница между средними дневными и ночными показателями АД, выраженная в % к среднедневным показателям. На основании оценки СНСАД выделяют следующие варианты циркадианного ритма: нормальный («dipper») при СНСАД 10-20 %; ослабленный («non-dipper») при СНСАД 0-10 %; усиленный («over-dipper») при СНСАД > 20 %; реверсированный («night-peaker») при отрицательном значении СНСАД (Таблица 3).

Таблица 3

Группы пациентов по типам ночного снижения АД

Группа пациентов	Степень ночного снижения АД
Диппер (нормальное ночное снижение АД)	10-20%
Нон-диппер	<10%
Овер-диппер	>20%
Найт-пикер	0% или повышение АД

Скорость повышения САД и ДАД в утренние часы (4-10 часов утра) (СУПАД) по формуле $(\text{АД макс.} - \text{АД мин.}) / (t \text{ макс.} - t \text{ мин.})$, где $t \text{ макс.}$ – время максимального утреннего АД (пика), а $t \text{ мин.}$ – время минимального ночного АД (надира).

Скорость утреннего подъема АД – отношение величины ко времени подъема $\text{АД} = (\text{АД макс.} - \text{АД мин.}) / \text{время утреннего подъема}$. Норма для САД <10 мм рт.ст./час, для ДАД 6 мм рт.ст./час.

Время утреннего подъема АД – разница времени макс и мин АД в период ± 2 часа от времени пробуждения и подъема пациента = $t_{\text{АД макс.}} - t_{\text{АД мин.}}$.

Величина утреннего подъема АД (ВУПАД) в период с 4 до 10 часов утра – арифметическая разница между максимальным и минимальным АД в утренние часы. За нормальные показатели утренней динамики АД принимаются следующие величины:

ВУПСАД – < 56 мм рт.ст. СУПСАД – <10 мм рт.ст./ч

ВУПДАД – < 30-36 мм рт.ст. СУПДАД – <6 мм рт.ст./ч

Индекс утренних часов = $\text{АД} * \text{ЧСС} * \text{скорость изменения АД}$.
Знак * – это умножить

Влияние некоторых показателей на АД представлено в таблице 4. Компоненты заключения при СМАД представлены в таблице 5 [6].

Таблица 4

**Влияние на АД некоторых прессогенных факторов
(Т.Pickering, 1988)**

Вид деятельности	Изменение САД/ДАД, мм рт.ст.
Участие в дискуссии/конференции	20/15
Работа	16/13
Поездка в транспорте	14/9
Прогулка	12/6
Пение	11/7
Телефонный разговор	10/7
Алкоголь	↑ или не изменяется
Разговор	7/7
Работа за столом	6/5
Чтение	2/2
Домашние дела	2/3
Телевизор	0/1
Расслабление	0/0
Сон	-(10/8)
Интенсивная физическая работа	До 100/50
Коитус	До 120/50
Курение	11/5
Кофе	14/10
Прием пищи	-(0/5)

Таблица 5

Компоненты заключения по СМАД

Профиль АД	Гемодинамические варианты АГ	Характеристика АГ по ИВ	Длительность АГ	Степень ночного снижения АД	Вариатбельность АД
Нормотензивный	Систолический	Лабильная	В дневные часы	Достаточная	Нормальная
Пограничный	Диастолический	Стабильная	В ночные часы	Недостаточная	Умеренно повышена (увеличены 1-2 норматива)
Гипертензивный	Систо-диастолический		В течение всех суток	Избыточная	Увеличенная (увеличены 3-4 норматива)
Гипотензивный				Повышенные АД	
Состояние утренней гемодинамики					

Список сокращений

area under curve, ИП – индекс площади гипертонии

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВАД – вариабельность АД

ВУПАД – величина утреннего подъема АД

ГН – гипотоническая нагрузка

ДАД – диастолическое АД

ДМАД – домашнее мониторирование АД

ИВ – индекс времени гипертензии

ИВДАД – индекс времени диастолического АД

ИВСАД – индекс времени систолического АД

ИП – индекс площади гипертензии

САД – систолическое АД

СМАД – суточное автоматическое мониторирование АД

СНСАД или СИ – степень ночного снижения АД или суточный индекс

СУПАД – скорость утреннего повышения САД и ДАД

ЧСС – частота сердечных сокращений

Контрольные вопросы

1. Перечислите показания к проведению СМАД
2. Перечислите стандартные и дополнительные показатели СМАД
3. Дайте определение пороговых значений АГ
4. Укажите принятые нормы вариабельности АГ

Тест №3

Укажите, в каком случае пациента относят к группе нон-диппер по результатам СМАД

- А. Степень ночного снижения АД составляет менее 10%
- Б. Степень ночного снижения АД составляет более 20%
- В. Колебание АД в течение суток не превышает 10 мм рт ст
- Г. Не наблюдается восстановления АД до исходных цифр в течение часа после физической нагрузки

Список литературы

1. Иткин Д.А., Тимофеева А.В., Чубаров М.В., Супрун Е.К. Суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления: учеб-метод. пособие / Д.А. Иткин, А.В. Тимофеева, М.В. Чубаров, Е.К. Супрун; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 42 с.
2. Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015.

3. Li S, Wang X, Zhao L, Chen M, Long J, Cheng W, Liu Y, Long M, Liu D. The characteristics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and its relationship with cardiovascular target organ damage in Chinese Han patients with concomitant type 2 diabetes and hypertension. *Blood Press Monit.* 2019 Aug;24(4):167-173. doi: 10.1097/MBP.0000000000000389.
4. Pena-Hernandez C, Nugent K, Tuncel M. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Prim Care Community Health.* 2020 Jan-Dec; 11:2150132720940519. doi: 10.1177/2150132720940519.
5. Redon J. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013 Mar;20(1):13-8. doi: 10.1007/s40292-013-0006-3.
6. Резник Е.В., Никитин И.Г. «Клинические нормы. Кардиология», Москва, «ГЭОТАР– Медиа», 2020, 448 с. – DOI: 10.33029/9704-5851-8-CAR-2020-1-448. ISBN 978-5-9704-5851-8.

Глава 4. Правила формулировки и примеры оформления диагноза у пациентов с артериальной гипертензией

Быкова О.В., Кудина Е.В.

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

При формулировке диагноза пациента с артериальной гипертензией (АГ) прежде всего необходимо определить этиологию заболевания – является ли АГ первичной (эссенциальной), то есть гипертонической болезнью, или вторичной (симптоматической).

При обращении пациента с верифицированной АГ без результатов обследования, диагноз формулируется как АГ с указанием степени.

Если при обследовании выявляется заболевание, явившееся причиной повышения артериального давления (АД), то на первое место выносится развернутый диагноз данной патологии, а затем АГ с указанием только ее степени.

При симптоматических гипертензиях стадия в диагноз не выносится.

Пример: Феохромоцитома правого надпочечника. АГ 3 степени, риск очень высокий.

При исключении симптоматической гипертонии диагноз формулируется как «Гипертоническая болезнь» (ГБ).

В диагнозе необходимо указать:

- Стадию ГБ римскими цифрами (I – III)

- Степень повышения АД арабскими цифрами (1-3) или контролируемость/неконтролируемость АГ

- Степень риска сердечно-сосудистых осложнений, предпочтительно словами (низкий -1, умеренный – 2, высокий – 3, очень высокий – 4 или экстремально высокий).

Если пациент принимает антигипертензивную терапию, на фоне которой в течение 3 месяцев и более АД стабилизировано на целевом уровне, допустимо не указывать в диагнозе степень повышения АД, вместо нее указывается «контролируемая» АГ. При установленном диагнозе ГБ при обследовании необходимо определить поражение органов мишеней, наличие факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и указать их в диагнозе.

Примеры:

I Основное заболевание: Гипертоническая болезнь I стадии, 1 степени, риск умеренный (2).

Осложнение: Гипертонический криз от ДД/ММ/ГГГГ

II. Основное заболевание: Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск высокий (3). Фоновое заболевание: Дислипидемия (ХС ЛПНП ____ ДД/ММ/ГГГГ). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <7%.

Одним из наиболее частых сочетаний заболеваний и примером коморбидности является наличие у одного пациента ишемической болезни сердца (ИБС) и ГБ. При таком сочетании однозначно ГБ имеет III стадию. Какое из заболеваний ставить на первое место, зависит от тяжести и прогностической значимости каждого из них.

Примеры:

I. Основное заболевание: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2010 г).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск очень высокий (4). Хроническая болезнь почек (ХБП) 3а, А2. Гиперурикемия.

II. Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая, риск очень высокий (4).

ИБС. Стенокардия I ФК.

Ошибки при формулировке диагноза ГБ/АГ:

- Отсутствие развернутого клинического диагноза с указанием стадии гипертонической болезни, степени повышения АД.

- Не отражаются значимые ФР, ПОМ, ССЗ, категория сердечно-сосудистого риска.

- ФР, ПОМ, СД при ГБ указываются в рубрике «Основное заболевание».
- Отсутствие сведений о сопутствующей патологии.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония (гипертензия)

АД – артериальное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ПОМ – поражение органов-мишеней

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФК – функциональный класс

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Контрольные вопросы

1. Дайте определение контрольной АГ
2. Перечислите параметры, которые необходимо указать при формулировке диагноза АГ

Тест №4

В каком случае стадия АГ не выносится в диагноз?

А. Если стабилизация АГ не достигнута в течение первых трёх месяцев лечения

Б. Если АГ является симптоматической

В. Если у пациента низкий риск ССР

Г. Если в момент осмотра тяжесть состояния пациента обусловлена другим ССЗ

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии» Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Системные гипертензии | 2019 | том 16 | № 1 |
2. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2020 г. С.162
3. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
4. Схема истории болезни. Методические указания для студентов медицинских вузов. Под редакцией Е.В. Резник, А.В. Струтынского, С.Г. Шаповальянца, А.К. Журавлева, А.С. Дворникова. М.: РНИМУ имени Н.И. Пирогова, 2022, 162 с.

Глава 5. Ведение гипертонических кризов

Алиева А.М.

Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Введение:

Течение АГ нередко осложняется развитием гипертонических кризов, которые становятся причиной обращения за скорой, амбулаторной и стационарной медицинской помощью. Лечение гипертонического криза является крайне актуальной проблемой для современной кардиологии. В течение последних лет мировыми экспертными сообществами опубликованы клинические рекомендации, отражающие переосмысление термина «гипертонический криз» и как следствие – тактики ведения пациентов.

Определение и классификация

До недавнего времени существовало большое количество классификаций гипертонических кризов, в основу которых были положены различные особенности клиники, патогенеза, наличие или отсутствие осложнений и т.д. (Таблица 1) [2]. В зависимости от наличия или отсутствия острого поражения органов-мишеней (ПОМ) у пациента гипертонические кризы (ГК) делили на два типа – осложненные (в англоязычных источниках «hypertension emergencies») и неосложненные («hypertension urgencies»).

В 2018-2020гг экспертными группами Европейского общества кардиологов (ESC) и Российского кардиологического общества (РКО) было пересмотрено определение и классификация ГК [1,2,5]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, гипертонический криз (ГК) определяется как состояние, при котором значительное повышение артериального давления (АД) до цифр, соответствующих 3 степени АГ, ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующим немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД [1,5]. Термин «неосложненный гипертонический криз», определявший выраженное повышение АД, сопровождавшееся клиническими симптомами без признаков острого поражения органов-мишеней, признан устаревшим и не рекомендован к использованию [1,3,4,5]. Основанием для этого стали данные ретроспективного обсервационного исследования,

выполненного в 2008-2015 гг. в клинике г. Кливленд, США (Cleveland Clinic Healthcare system), которые свидетельствовали об отсутствии влияния более интенсивного режима терапии и госпитализации на прогноз у пациентов с диагнозом «неосложненный ГК» [9]. Значительное повышение АД без поражения органов-мишеней рекомендовано определять как «неконтролируемую АГ» или «внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД» или «выраженное повышение АД в отсутствие поражения органов-мишеней» [1,2,3,4,5], которое требует лишь назначения или коррекции пероральной антигипертензивной терапии согласно общепринятым алгоритмам подбора терапии в амбулаторных условиях. Действующие клинические рекомендации ставят основной целью подбор постоянной антигипертензивной терапии, позволяющей контролировать уровень АД в рамках целевых значений, предотвращающей развитие гипертонических кризов [1,5,7].

Таблица 1

**Ранее употреблявшиеся классификации
гипертонических кризов [2]**

По типу гемодинамики	По патогенетическим особенностям	По клиническим проявлениям	По наличию осложнений
Классификация А.П. Голикова: – Гиперкинетический – Гипокинетический – Эукинетический	Классификация Н.А. Ратнер – Адреналовый – Норадреналовый	Классификация А.Л. Мясникова – I порядка – II порядка	– Осложненный – Неосложненный
		Классификация М.С. Кушаковского – Нейровегетативный – Водно-солевой – С гипертензивной энцефалопатией (судорожный)	Классификация АНА/АСС – Экстренный (hypertensive emergency) – Неотложный (hypertensive urgency)
		Классификация С.Г. Моисеева – Церебральный – Кардиальный	
		Классификация Е.В. Эриной – С преобладанием диэнцефально-вегетативного синдрома – С выраженными церебральными ангиодистоническими	

		и/или кардиальными расстройствами	
--	--	--------------------------------------	--

Гипертонические кризы (ГК) являются частой причиной обращений за скорой медицинской помощью и ургентной госпитализации (1-5% обращений) [2]. Причем внезапное выраженное повышение АД без острого ПОМ составляет $\frac{3}{4}$ случаев обращений за медицинской помощью по поводу ГК [2]. ГК могут служить проявлением (в том числе и первым) как гипертонической болезни (ГБ), так и вторичной АГ. Внезапным значительным повышением АД могут сопровождаться заболевания соединительной ткани с вовлечением почек, гломерулонефрит, черепно-мозговые травмы, тяжелые ожоги, преэклампсия и эклампсия беременных [1,2,7,11]. К повышению АД может приводить прием ряда лекарственных препаратов (Таблица 3) [5,7,9]. Одной из главных причин развития ГК является низкая приверженность или отмена гипотензивной терапии.

Наиболее частыми осложнениями ГК являются инфаркт головного мозга (24%) и отек легких (22% случаев) [2].

Клиническая картина

Для ГК характерно внезапное начало и нарастающий характер клинических проявлений, при этом значения АД могут варьировать в широких пределах у разных пациентов (т.н. индивидуально-значимое повышение АД), появлением субъективной и объективной симптоматики криза. У больных отмечаются разнообразные церебральные (интенсивная головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нарушение зрения, мелькание «мушек» перед глазами, онемение рук, лица), кардиальные (боль в области сердца, сердцебиение, ощущение перебоев, появление одышки) и невротические жалобы (ознобopodobный тремор, чувство страха, раздражительность, потливость, иногда чувство жара, жажда, в конце криза – учащенное, обильное мочеиспускание) [1,2,5,7]. У подавляющего большинства пациентов (70-90%) отмечаются: головная боль, головокружение, тошнота [2]. При развитии значимых острых ПОМ течение ГК может сопровождаться симптомами острой гипертонической энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания, тошнота и рвота, судороги, кома); острого нарушения мозгового кровообращения (очаговая неврологическая симптоматика); внутримозгового кровоизлияния; патологией сетчатки; острой левожелудочковой недостаточностью (удушье, появление влажных хрипов над всей поверхностью легких); острым коронарным синдромом (характерный болевой синдром, динамика ЭКГ); острым повреждением почек (ранее

называлось острой почечной недостаточностью); расслаивающей аневризмой аорты (при поражении грудного отдела аорты – интенсивная боль в груди, сопровождающаяся клинической картиной шока; аортальная недостаточность; гемотампонада; ишемия головного и спинного мозга, конечностей; при поражении брюшного отдела аорты – клиника нарушения кровообращения в бассейне брыжеечных сосудов) [1,2,5,7].

Как правило, гипертонические кризы, сопровождающиеся значимыми ПОМ, регистрируются у следующих групп пациентов [1]:

- Пациенты со злокачественной АГ, ассоциированной с изменениями на глазном дне (кровоизлияния и/или отек соска зрительного нерва), микроангиопатией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, энцефалопатией (примерно в 15% случаев), острой сердечной недостаточностью (СН), острым повреждением почек.

- Пациенты с тяжелой АГ, ассоциированной с другими клиническими состояниями, требующими неотложного снижения АД: расслоение аорты, острая ишемия миокарда, острая СН.

- Пациенты с внезапным повышением АД на фоне феохромоцитомы, ассоциированным с ПОМ.

- Беременные с тяжелой АГ или преэклампсией.

- Пациенты с острым повышением АД вследствие приема симпатомиметиков (амфетамин, кокаин).

Кроме того, существует большое количество триггеров, которые могут вызывать выраженное повышение АД: психоэмоциональный стресс, нарушения режима питания (избыточное потребление жидкости, алкоголя, поваренной соли), изменения режима физической активности, некомплаентность пациентов назначенной антигипертензивной терапии, прием ряда лекарственных средств, метеорологические влияния, физическая нагрузка и др. [2].

Ведение гипертонических кризов

В связи с новой трактовкой понятия «гипертонический криз» и определением его как состояния, при котором повышение АД сопровождается повреждением органов-мишеней, различные экспертные сообщества произвели пересмотр тактики ведения пациентов с ГК, что нашло свое отражение в последних версиях клинических рекомендаций по диагностике и лечению АГ [1,5,7]. Согласно этим данным, пациент с ГК должен быть госпитализирован в отделение неотложной кардиологии или интенсивной терапии, где и производится лечение с помощью антигипертензивных препаратов для внутривенного введе-

ния с коротким периодом полувыведения. Тогда как выраженное повышение АД без поражения органов-мишеней, определявшееся ранее как «неосложненный гипертонический криз», согласно последним версиям рекомендаций ESC трактуется как “неконтролируемая АГ”, и требует лишь назначения или коррекции пероральной антигипертензивной терапии в амбулаторных условиях [1,2,5,7].

Обследование пациента с ГК должно быть направлено на выявление признаков поражения органов-мишеней [1, 4, 5,7]:

- очаговой неврологической симптоматики;
- острых изменений со стороны глазного дна (отек, геморрагии, экссудация, симптомы закрытоугольной глаукомы);
- острой сердечной недостаточности (признаки сердечной астмы, отека легких, кардиогенного шока);
- симптомов расслаивающей аневризмы аорты;
- симптомов ишемии миокарда;
- симптомов острого повреждения почек (ОПП).

Осмотр врачом – терапевтом или кардиологом должен быть проведен не позднее 10 мин после поступления пациента с ГК в стационар. Диагностический алгоритм при гипертонических кризах включает [1,5]:

- ЭКГ (12 отведений) рекомендуется проводить не позднее 15 мин после поступления в стационар;
- определение гемоглобина, количества тромбоцитов, фибриногена;
- определение креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), электролитов, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина;
- микроскопию мочевого осадка (эритроциты, лейкоциты, цилиндры);
- определение альбуминурии, отношения альбумин/креатинин; офтальмоскопию;
- тест на беременность у женщин детородного возраста.

Для уточнения диагноза применяются дополнительные методы обследования, выполняемые при наличии соответствующих показаний [1,5]:

- определение уровня тропонина, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) и NT-проBNP;
- рентгенография органов грудной клетки;
- Эхо-КГ (выявление диссекции аорты, признаков систолической и/или диастолической дисфункции при сердечной недостаточности или ишемии);

- КТ-ангиография грудной клетки и/или брюшной полости при подозрении на острый аортальный синдром;
- КТ или МРТ головного мозга;
- УЗИ почек (ОПП или подозрение на стеноз почечной артерии);
- анализ мочи на наркотические вещества (при предполагаемом употреблении метамфетамина или кокаина).

Что касается временных промежутков коррекции АД, в большинстве случаев рекомендуется обеспечить быстрое снижение АД за первые 2 часа от момента поступления в стационар, но не более чем на 25% от исходных значений. Согласно действующим рекомендациям, определяющим фактором в выборе терапевтической тактики, сроков и уровней снижения АД является поражение органов – мишеней [1,7]:

– При злокачественной АГ с или без почечной недостаточности среднее АД необходимо снизить на 20-25% от исходного в течение нескольких часов.

– При наличии признаков гипертонической энцефалопатии рекомендовано немедленное снижение среднего АД на 20-25% от исходного.

– При развитии ОКС у пациента с ГК рекомендовано немедленное снижение САД <140 мм рт. ст.

– При кардиогенном отеке легких рекомендовано немедленное снижение САД < 140 мм рт. ст.

– При диссекции аорты рекомендовано немедленное снижение САД <140 мм рт. ст. и ЧСС <60 уд/мин.

– У пациенток с эклампсией и тяжелой преэклампсией или HELLP-синдромом рекомендовано немедленное снижение САД <160 мм рт. ст. и ДАД < 105 мм рт. ст.

Особой категорией пациентов являются больные с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), так как значительное снижение АД в остром периоде инсульта может привести к усугублению ишемии головного мозга. В первые часы инсульта сроки и целевые уровни снижения АД определяются совместно с врачом-неврологом, индивидуально для каждого пациента [8]. Если пациенту с ОНМК проводится тромболитическая терапия, АД необходимо снизить и поддерживать на уровне <180/105 мм рт. ст. [6]. В настоящее время нет четких оснований для быстрого снижения АД после ОНМК при отсутствии тромболизиса, так как имеющиеся на настоящий момент результаты исследований не подтверждают наличия положительного влияния снижения АД в остром периоде ОНМК на риск смерти и инвалидизации [8, 12]. При чрезмерно повышенном АД (САД $\geq$ 220 мм рт.

ст., ДАД ≥ 120 мм рт. ст.) целесообразно снижение АД на 15% при тщательном наблюдении в течение 24 часов [1,5].

При остром кровоизлиянии в мозг также не рекомендуется быстрое снижение АД, так как доступные на настоящий момент данные клинических исследований не выявили преимуществ агрессивной тактики снижения АД в отношении риска смерти и перспектив реабилитации [10]. Исключением является ситуация с САД ≥ 220 мм рт. ст. при которой целесообразно снижение его с помощью внутривенных инфузий до 180 мм рт. ст. и ниже. [5,10]

При гипертоническом кризе большинству пациентов рекомендуется назначать антигипертензивные препараты внутривенно, однако в случаях злокачественной АГ могут использоваться пероральные формы иАПФ или БРА, причем в малых дозах, поскольку данная категория пациентов очень чувствительна к этой группе препаратов. [5]

Антигипертензивные препараты для парентерального применения, рекомендованные к использованию при гипертонических кризах, приведены в таблице 4 [7]. Оптимальным является использование внутривенных препаратов с коротким периодом полувыведения, что позволяет тщательно контролировать реакцию АД на проводимое лечение и соответственно оперативно титровать дозировки лекарственных средств в различных клинических ситуациях. Причем терапия должна быть начата не позднее 15 минут от момента поступления пациента в стационар [1,7].

Таблица 2

Внутривенные гипотензивные препараты для лечения гипертонического криза. [7]

Класс	Название	Дозировка	Комментарии
ББК – дигидропиридины	Никардипин	Начальная доза 5 мг/ч, повышение каждые 5 мин на 2,5 мг/ч до максимальной дозировки 15 мг/ч	Противопоказаны при аортальном стенозе; не требуется коррекции дозировки для пожилых
	Клевидипин (Клевипрекс)	Начальная доза 1-2 мг/ч, двукратное увеличение дозы каждые 90 сек, до достижения целевых значений АД, затем	Противопоказан пациентам с аллергической реакцией на сою, соевые продукты, яйца и еду на основе яиц, и пациентам с нарушением липидного обмена (например, патологическая гиперлипидемия)

		повышение (менее двух доз) каждые 5-10 мин; максимальная доза 32 мг/ч, максимальная длительность введения 72 ч.	демия, острый панкреатит или липоидный нефроз). Использовать минимально эффективные дозы для пожилых пациентов.
Бета-адреноблокаторы	Метопролол	0,25-0,5 мг/кг; 2-4 мг/мин до достижения целевого АД, затем 5-20 мг/ч	Противопоказан при АВ блокаде 2-й или 3-й степеней, систолической СН, астме, брадикардии
Вазодилататоры (нитраты)	Натрия нитропруссид	Начальная дозировка 0,3-0,5 мкг/кг/мин; постепенное увеличение дозы на 0,5 мкг/кг/мин до получения целевых значений АД. Максимальная доза 10 мкг/кг/мин, длительность лечения максимально короткая, на сколько позволяет состояние пациента. С целью увеличения скорости инфузии $\geq 4-10$ мкг/кг/мин или длительностью введение более 30 мин можно применять одновременно тиосульфат для предотвращения отравления цианидом.	Рекомендован внутриа-териальный монитор АД для предотвращения передозировки. Показаны минимальные дозы пожилым пациентам. При длительном применении токсическое действие цианида приводит к необратимым неврологическим изменениям и остановке сердца.
	Нитроглице-	Начальная доза	Использовать только у

	рин	5 мкг/мин, повышение дозы на 5 мкг/мин каждые 3-5 мин до максимальной дозировки 20 мкг/мин	пациентов с ОКС и/или ОЛЖН. Не назначать пациентам с гиповолемией.
Прямые вазодилаторы	Гидралазин	Начальная доза 10 мг в/в кап. медленно (максимальная стартовая доза 20 мг), при необходимости повторять каждые 4-6 ч.	АД снижаться в течение 10-30 мин, затем продолжает уменьшаться в течение 2-4 ч. Не рекомендован как препарат первой линии, в связи с непредсказуемой ответной реакцией и длительным введением.
Адреноблокаторы (селективные бета ₁ -адреноблокаторы)	Эсмолол	Нагрузочная доза 500-1000 мкг/кг/мин в течение 1 мин, далее 50 мкг/кг/мин. При недостаточном эффекте повторно вводят нагрузочную дозу, затем при необходимости постепенно увеличивают на 50 мкг/кг/мин скорость инфузии до максимальной – 200 мкг/кг/мин.	Противопоказан пациентам, принимающим бета-блокаторы, с брадикардией, с декомпенсацией СН. Контроль брадикардии. Возможно ухудшение СН. Высокие дозы могут вызвать блокаду бета ₂ -рецепторов, что влияет на функцию легких (реактивная болезнь дыхательных путей).
	Урапидил	12,5-25 мг болюсно, 5-40 мг/ч в виде длительной инфузии	Противопоказан при аортальном стенозе, открытом артериальном протоке.
Адреноблокаторы (альфа и бета-адреноблокаторы)	Лабеталол	Начальная доза 0,3-1.0 мг/кг (максимальная 20 мг), медленное в/в введение каждые 10 мин, либо в/в	Противопоказан при реактивной болезни дыхательных путей или ХОБЛ. Особенно эффективен при гиперadrenergическом синдроме. Возможно ухудшение

		инфузия со скоростью 0,4-1,0 мг/кг/ч повышая до 3 мг/кг/ч. Общая кумулятивная доза 300 мг. Данная дозировка может повторяться каждые 4-6 ч.	СН. Противопоказан пациентам с АВ-блокадой или брадикардией.
Адреноблокаторы (неселективные альфа-адреноблокаторы)	Фентоламин	В/в болюсно 5 мг. При необходимости дополнительное введение препарата каждые 10 мин до целевого снижения АД.	Показан при гипертоническом кризе, спровоцированном передозировкой/избытком катехоламина (феохромоцитомы, взаимодействие между ИМАО и другими препаратами или едой, интоксикация кокаином, передозировка амфетаминов, либо отмена клонидина).
Селективный агонист допаминовых рецепторов	Фенолдопам	Начальная доза 0,1-0,3 мг/кг/мин; возможно постепенное повышение дозы на 0,05-0,1 мг/кг/мин каждые 15 мин до получения целевых значений АД. Максимальная скорость введения 1,6 мг/кг/мин.	Противопоказан пациентам с глаукомой, высоким ВЧД, аллергической реакцией на сульфиты.
иАПФ	Эналаприлат	Начальная доза 1,25 мг в течение 5 мин. Увеличение дозы до 5 мг каждые 6 ч при необходимости до получения целевых значе-	Противопоказан при беременности, ОИМ или при стенозе почечных артерий. В основном применяется для купирования гипертонического криза, ассоциированного с высоким уровнем ренина.

		ний АД	Трудно регулируется дозировка. Относительно медленное начало действия (15 мин) и непредсказуемое снижение АД.
--	--	--------	--

Для парентерального применения в РФ зарегистрированы: нитроглицерин, фуросемид, урапидил, метопролол и эналаприлат. В настоящее время в РФ не имеют регистрации: гидралазин, клевидипин, лабетолол, никардипин, нитропруссид, фентоламин, фенолдопам, эсмолол [2].

Заключение

Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире и значимым фактором риска смертности от ССЗ. Лечение такого осложнения АГ, как гипертонический криз является крайне актуальной проблемой для современной кардиологии. Опубликованные в течение последних лет положения и клинические рекомендации экспертных сообществ, отражающие переосмысление термина «гипертонический криз» и как следствие – тактики ведения пациентов, являются тому подтверждением. Согласно последней версии клинических рекомендаций ESC и РКО, при определении тактики введения пациента с гипертоническим кризом первостепенная задача – оценка состояния органов-мишеней. При наличии признаков острого поражения органов-мишеней больному показана экстренная госпитализация в отделение неотложной кардиологии и интенсивной терапии. Лечение выраженного повышения АД без острого поражения органов-мишеней осуществляется в амбулаторных условиях с использованием преимущественно препаратов для перорального приема и требует коррекции антигипертензивной терапии согласно алгоритму лечения АГ.

Список сокращений

АНА/ACC – American Heart Association/American College of Cardiology

ESC – Европейское общество кардиологов

АГ – артериальная гипертензия

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВЧД – внутричерепное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ГК – гипертонический криз
ДАД – диастолическое АД
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
КФК – креатинфосфокиназа
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП – острое повреждение почек
ПОМ – поражения органов-мишеней
РКО – Российское кардиологическое общество
САД – систолическое АД
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Контрольные вопросы

1. Объясните различия между терминами «ГК» и «неконтролируемая АГ»
2. Перечислите наиболее частые осложнения ГК
3. Перечислите возможные абдоминальные симптомы ГК
4. Укажите наиболее значимые триггеры повышения АД
5. Какие клинические признаки указывают на поражение органов-мишеней при ГК?
6. Что является определяющим фактором при выборе тактики снижения АД на фоне ГК?
7. Перечислите внутривенные гипотензивные препараты для лечения ГК

Тест №5

Какова терапевтическая тактика при развитии ОКС на фоне ГК?

- А. Необходимо снизить среднее АД на 20-25% от исходного в течение нескольких часов
Б. Необходимо немедленно снизить среднее АД на 20-25% от исходного
В. Необходимо немедленно снизить САД до уровня менее 140 мм р ст
Г. Необходимо немедленно снизить САД до уровня менее 160 мм р ст

Список литературы

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786]

2. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом. Разработчик: Общероссийская общественная организация «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». Санкт-Петербург, 2019. Издание первое. [Algorithms for managing a patient with arterial hypertension and hypertensive crisis. Developer: All-Russian public organization "Promotion of prevention and treatment of arterial hypertension" Antihypertensive League ". St. Petersburg, 2019. First edition]
3. Гиляревский С.Р. Изменение представлений о тактике при остром выраженном повышении артериального давления в отсутствие поражения органов-мишеней. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(1):33-37.[Gilyarevsky S.R. Changing perceptions of tactics in acute marked increase in blood pressure in the absence of damage to target organs. South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2020;1(1):33-37.]
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179]
5. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):143–228 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>]
6. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, Lees KR, Toni D; SITS Investigators. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). Stroke. 2009 Jul;40(7):2442-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548602. Epub 2009 May 21. PMID: 19461022.
7. Bert-Jan H van den Born, Gregory Y H Lip, Jana Brguljan-Hitij, Antoine Cremer, Julian Segura, Enrique Morales, Felix Mahfoud, Fouad Amroui, Alexandre Persu, Thomas Kahan, Enrico Agabiti Rosei, Giovanni de Simone, Philippe Gosse, Bryan Williams, ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies, European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy, Volume 5, Issue 1, January 2019, Pages 37–46, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy032>
8. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, Feng W, Saver JL. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. Stroke. 2015 Jul;46(7):1883-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009552. Epub 2015 May 28. PMID: 26022636.

9. Patel K.K., Young L., Howell E.H., Hu B., Rutecki G., Thomas G., et al. Characteristics and outcomes of patients presenting with hypertensive urgency in the office setting. *JAMA Intern Med.* 2016;176:981—988. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1509
10. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. . *N Engl J Med* 2016;375:1033–1043.
11. Stefano F. Rimoldi, Urs Scherrer, Franz H. Messerli, Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?, *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 19, 14 May 2014, Pages 1245–1254, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh534>
12. Zhao R, Liu FD, Wang S, et al. Blood Pressure Reduction in the Acute Phase of an Ischemic Stroke Does Not Improve Short- or Long-Term Dependency or Mortality: A Meta-Analysis of Current Literature. *Medicine* (Baltimore). 2015;94(23):e896. doi:10.1097/MD.0000000000000896

Раздел 2. Поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии

Глава 6. Неврологические осложнения артериальной гипертензии

Кольцова Е.А., Петрова Е.А., Гудкова В.В.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее значимый фактор риска в развитии и прогрессировании сосудистой патологии мозга [3]. Острые или хронические формы недостаточности мозгового кровообращения неизбежно развиваются у больных с АГ [3].

АГ любого происхождения является наиболее частой причиной нетравматических внутримозговых кровоизлияний (ВЧК), значимым фактором риска транзиторной ишемической атаки (ТИА)/ишемического инсульта, особенно его лакунарного варианта, хронической ишемической болезни мозга с различными неврологическими синдромами (когнитивные нарушения/деменция, сосудистый паркинсонизм, вертебрально-базиллярная недостаточность), энцефалопатии Бинсвангера [3]. Важно понимать, что для поражения артериальной стенки имеют значение не только абсолютные показатели артериального давления (АД), но и особенности течения АГ: повышение преимущественно диастолического давления, отсутствие физиологического снижения или повышение АД в ночные часы [4].

АГ не зря называют "тихим убийцей": зачастую пациенты не ощущают никаких изменений в самочувствии, или списывают недомогание на усталость, "недосып" и впервые узнают о повышенном АД только после развития инсульта. Тем временем стенки артерий претерпевают необратимые изменения (липогиалиноз, фибриноидный некроз в перфорирующих артериях, образование микроаневризм, некробиотические изменения в сосудистой стенке) [4]. У пациентов с АГ высок риск развития как острых, так и хронических форм нарушения мозгового кровообращения.

Геморрагический инсульт

Геморрагический инсульт (ГИ), или нетравматическое внутримозговое кровоизлияние – клиническая форма острого нарушения мозгового кровообращения, обусловленная проникновением крови в паренхиму мозга, вследствие разрыва интрацеребрального сосуда или (реже) в результате диапедеза (повышенной проницаемости сосудистой стенки) из мелких артерий, вен, сосудов микроциркуляторного русла [1].

ГИ является наиболее драматичным из всех форм острых нарушений мозгового кровообращения, с летальностью до 40–50% и инвалидизацией 70–75% выживших [1].

Основным фактором риска нетравматического ГИ является неконтролируемая АГ. Причем значимость этого фактора увеличивается с возрастом: если в возрасте до 40 лет причиной ВЧК могут быть сосудистые аномалии, болезни крови, злоупотребление наркотическими препаратами, то в старшей возрастной группе в 70 – 90% случаев причиной является АГ [1].

Код классификации согласно МКБ-10

I61 Внутримозговое кровоизлияние

Клиническая картина [1]

Геморрагический инсульт – одно из наиболее острых состояний, напрямую связанных с уровнем АД [1]. Развивается днем, на высоте физической/психоэмоциональной нагрузки и подъема АД. У пациента внезапно появляется общемозговая симптоматика, обусловленная резким подъемом внутричерепного давления (ВЧД), вследствие излития крови и нарастающего отека мозга – сильная головная боль, головокружение, возможны рвота, утрата сознания, судорожный припадок. Практически с первых минут можно определить менингеальную симптоматику (ригидность мышц шеи, гиперестезия, симптомы Кернига, Брудзинского). Важно помнить, что примерно у 30% пожилых пациентов не имеется клинических признаков раздражения мозговых оболочек.

Как правило, ярко представлена вегетативная симптоматика:

- изменение цвета лица и верхней половины туловища (багрово-красная окраска кожного покрова), потливость;
- изменение ритма дыхания в зависимости от локализации гематомы: стридорозное или по типу Чейна–Стокса при полушарном расположении, дыхание Биота, центральная нейрогенная гипервентиляция, атактическое дыхание в случае поражения ствола головного мозга;

– нарушение сердечной деятельности: пульс напряжен, АД повышено, выраженная брадикардия при прорыве крови в желудочковую систему мозга;

– нарушение терморегуляции – ранняя нейрогенная гипертермия.

Очаговая неврологическая симптоматика зависит от локализации кровоизлияния (рис. 1).

При обширных кровоизлияниях присоединяется симптоматика дислокации срединных структур и вторичная стволовая симптоматика.



Рисунок 1. Очаговая симптоматика при ГИ в зависимости от локализации поражения

Тяжелыми осложнениями острого периода геморрагического инсульта являются прорыв крови в желудочковую систему, дислокационный синдром, острая окклюзионная гидроцефалия.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Как правило, диагноз инсульта выставляется клинически на основе анамнеза и данных неврологического осмотра. Для точной дифференцировки типа инсульта, ишемический или геморрагический, необходимо проведение нейровизуализации. "Золотым стандартом" диагностики в данном случае является бесконтрастная КТ головного мозга, обладающая практически 100% чувствительностью для выявления внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) (рис. 2). Согласно клиническим рекомендациям, результаты исследования должны быть получены в течение 40 минут, поскольку в случае выявления ишемического инсульта потребуются экстренное проведение тромболитической терапии (ТЛТ) и/или тромбэкстракции [2].

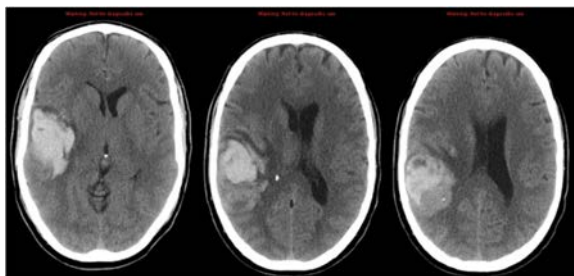


Рисунок 2. КТ головного мозга. Гиперденсивное внутримозговое образование с перифокальным отеком, сдавлением правого бокового желудочка, борозд и извилин справа. Незначительное смещение срединных структур влево

Для более детальной диагностики источника кровотечения может потребоваться дальнейшее проведение МРТ с контрастным усилением, особенно если речь идет о поиске сосудистых аномалий – каверном, артериовенозных мальформаций (АВМ), аневризм и др. Кроме того, МРТ позволяет лучше визуализировать геморрагию стволовой и мозжечковой локализации, дифференцировать вторичные кровоизлияния, связанные с наличием опухоли мозга и других патологических состояний, которые могут существенно изменить тактику лечения пациента [2]. При подозрении на разрыв аневризмы рекомендуется выполнение одного из видов церебральной ангиографии.

Принципы терапии

В зависимости от показаний возможно как консервативное, так и хирургическое лечение ВЧК. Хирургическое лечение имеет строгие показания и противопоказания. Основная цель – устранить компрессию и дислокацию мозга, окклюзионную гидроцефалию, не нанеся при этом большего травматического воздействия, чем воздействие самой гематомы. Гематомы небольшого объема (менее 30 мл), не вызывающие грубых неврологических расстройств, можно вести консервативно. Кроме того, у пациентов в крайне тяжелом состоянии при массивном разрушении головного мозга гематомами очень большого объема хирургическое лечение имеет неблагоприятный прогноз [2].

Принципы консервативной терапии ВЧК: [1]

1. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей.
2. Положение с приподнятым головным концом кровати под углом до 45°.
3. Мониторинг и коррекция уровня АД.
4. Мониторинг и коррекция уровня глюкозы.
5. Оценка функции глотания для выявления дисфагии. Питание (энтеральное через рот или через зонд, парентеральное) из расчета 25–30 ккал/кг/сут.
6. Профилактика тромбоэмболических осложнений.
7. Купирование психомоторного возбуждения, судорожных приступов.
8. Уход за кожей и профилактика пролежней.
9. Контроль мочеиспускания и опорожнения кишечника.

У больных с ВЧК выбор уровня АД, при котором требуется его снижение до сих пор носит декларативный характер. Разные авторы называют разные цифры, при которых необходима коррекция АД. Однозначно только правило, согласно которому не рекомендовано резко снижать АД, особенно в условиях выраженной внутричерепной гипертензии, поскольку это неизбежно приведет к снижению перфузионного давления и развитию вторичной ишемии. В Национальном руководстве по неврологии рекомендовано удерживать среднее АД на уровне 130 мм рт. ст. [3].

Профилактика

Главной мерой профилактики ВЧК является своевременная и адекватная коррекция АГ, которая позволяет снизить риск геморрагического инсульта на 40 – 50% [3].

Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака

Ишемический инсульт (ИИ, или инфаркт мозга) – острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся внезапным появлением очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, сохраняющейся более 24 ч или приводящей к смерти больного [4].

Если неврологическая симптоматика регрессирует в течении 24 часов, состояние классифицируют как транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Несмотря на быструю и полную обратимость симптомов, рецидивирующие ТИА всегда являются грозным предвестником ишемического инсульта [4].

Код согласно МКБ-10

I60–I69 Цереброваскулярные болезни

I63 Инфаркт мозга

G45 Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы

Классификация

Основной клинической классификацией патогенетических вариантов ИИ, на которой базируются подходы к терапии и вторичной профилактике инсульта является классификация TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, 1993) [3]

1. Атеротромботический – следствие атеросклероза крупных артерий, их стеноза/ окклюзии (тромбоз *in situ*) или фрагментации атеросклеротической бляшки или тромба (артерио-артериальная эмболия).

2. Кардиоэмболический – следствие кардиальной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, аневризмами сердца, кардиомиопатиями, клапанными пороками, инфекционным эндокардитом и др.

3. Лакунарный – следствие окклюзии сосудов малого калибра (микроангиопатия), ведущая причина которой – АГ и/или сахарный диабет.

4. Инсульт другой известной этиологии – следствие более редких причин (диссекция стенки артерий, гемодинамические нарушения, васкулиты, тромбоз мозговых вен и венозных синусов, тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, моногенные синдромы (CADASIL, MELAS, болезнь Фабри и др), гематологические заболевания), чаще диагностируется у детей и лиц молодого и среднего возраста.

5. Неизвестного происхождения (неустановленной этиологии) – неустановленная причина или наличие двух возможных причин и бо-

лее (например, сочетание фибрилляции предсердий и стеноза ипсилатеральной очагу артерии более 50%).

Факторы риска ИИ и ТИА принято подразделять на немодифицируемые (возраст, пол, наследственная предрасположенность) и модифицируемые (АГ любого происхождения, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипидемия, сахарный диабет, табакокурение, избыточная масса тела, низкий уровень физической активности, неправильное питание, злоупотребление алкоголем, психоэмоциональное напряжение или острый стресс) [3].

Особое место в списке факторов риска принадлежит АГ за счет многофакторного повреждающего воздействия на сосудистую стенку. С одной стороны, АГ ускоряет развитие атеросклероза и атеротромбоза крупных сосудов, с другой – при плохо контролируемой АГ прогрессивно и неуклонно поражаются небольшие артериолы, кровоснабжающие глубокие отделы полушарий головного мозга (белое вещество, внутренняя капсула, подкорковые ганглии). Такая избирательность поражения обусловлена особенностями анатомического строения артериальной системы этих зон мозга и приводит к развитию небольших глубинно расположенных **лакунарных инфарктов** головного мозга [3].

Клиническая картина [1]

Главный клинический признак ИИ/ТИА – внезапное развитие очаговой неврологической симптоматики. Клинические неврологические синдромы ишемического инсульта зависят от бассейна и калибра пораженной артерии, размеров очага, степени развитости коллатералей, состояния системной гемодинамики и соматического статуса пациента.

Наиболее частой локализацией очага инфаркта мозга бывает каротидный (80–85%), реже – вертебробазилярный бассейн (15–20%) [1].

Лакунарный инфаркт, наиболее тесно связанный со злокачественной/плохо контролируемой АГ, имеет особенности клинических проявлений – "моносимптом", т.е. чисто моторный или чисто сенсорный дефицит, отсутствие симптомов поражения коры головного мозга, сохранность сознания в остром периоде, быстрый регресс по типу малого инсульта. На КТ/МРТ-исследовании в глубоких отделах полушарий выявляются инфаркты диаметром менее 1 – 1,5 см, в ряде случаев может быть не обнаружено отклонений от нормы. Лакунарные

изменения могут протекать по типу "немых инфарктов" и быть находкой при проведении нейровизуализации.

Диагностика

На первом этапе "золотым стандартом" диагностики типа инсульта является бесконтрастная КТ головного мозга. Согласно клиническим рекомендациям, результаты исследования должны быть получены в течение 40 минут [2].

В первые часы на КТ видны только ранние признаки ишемии, соответствующие цитотоксическому отеку – утрата дифференцировки серого и белого вещества, сглаженность корковых извилин, симптом повышения плотности артерий – острая окклюзия крупной мозговой артерии проявляется в виде увеличения плотности ее изображения. Зона инфаркта мозга начинает визуализироваться на КТ-изображениях обычно через 10–14 ч от начала заболевания и в течение 1-й недели выглядит как равномерно гиподенсивный участок, оказывающий некоторый объемный эффект на окружающие структуры мозга (рис 3) [1].



Рисунок 3. КТ головного мозга. Очаг инфаркта мозга в левом полушарии (бассейн кровоснабжения левой средней мозговой артерии)

Для выявления ранних ишемических изменений на МРТ необходимо использовать специальные режимы – диффузионно-взвешенные изображения (DWI/ДВИ), режим FLAIR, перфузионные МР-изображения. Режим ДВИ позволяет надежно и без задержки диагностировать наличие цитотоксического отека в зоне поражения, что обычно указывает на развитие необратимого поражения (инфаркта мозга), и особенно ценно при дифференцировке повторного инфаркта мозга на фоне постишемических изменений. На перфузионных МР-взвешенных изображениях выявляют участки гипоперфузии мозга с потенциально обратимыми тканевыми изменениями (пенумбра) (рис. 4). Выявление DWI/FLAIR несоответствия (т.е. получение подтвер-

ждения очага ишемии в режиме ДВИ и отсутствие признаков повреждения вещества головного мозга в режиме FLAIR), важно при диагностике "ночного инсульта", когда время появления симптомов точно не известно, но предположительно, не превышает нескольких часов [2].

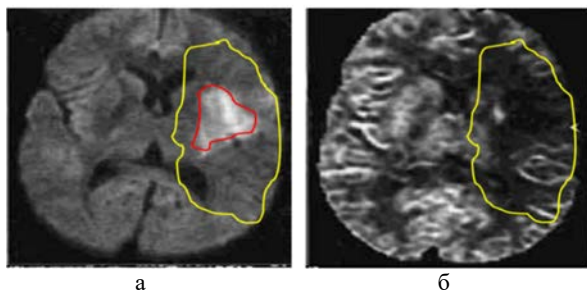


Рисунок 4. МРТ головного мозга в режиме ДВИ (а) и перфузионного взвешенного изображения (б). Желтой линией обозначена область гипоперфузии, красной – ядерная зона инфаркта. Между двумя линиями находится пенумбра. Исследование выполнено через 90 мин от начала заболевания.

После установления типа инсульта важнейшим этапом становится – определение патогенетического варианта заболевания. С этой целью выполняют МР-/КТ ангиографию, ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных артерий (дуплексное сканирование с цветовым картированием (ДС + ЦК) брахиоцефальных артерий), ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) (в некоторых случаях – трансэзофагальную ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, липидограмму, определение уровня глюкозы/гликированного гемоглобина и тромбоцитов [2].

Принципы терапии [2]

Лечение пациентов с ТИА и ИИ включает два основных направления: базисную и дифференцированную терапию.

Базисная терапия – коррекция жизненно важных функций, борьба с отеком мозга, профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Дифференцированная терапия – реперфузия (тромболизис и/или тромбоэкстракция).

Следует помнить, что **быстрое снижение АД при остром инсульте недопустимо**, особенно при наличии у пациента признаков повышения ВЧД, стенозов магистральных артерий головы (МАГ). Со-

гласно клиническим рекомендациям, снижать следует АД, превышающее 200/110 мм рт. ст. и не более чем на 15% в течение первых 24 часов. Обычно АД снижают до цифр 180/100 – 105 мм рт. ст. у пациентов с гипертонической болезнью в анамнезе, а в остальных случаях – до уровня 160 – 180/90 – 100 мм рт. ст. Важно учитывать проведение тромболитизиса/тромбоэкстракции у пациента. Возобновление плановой гипотензивной терапии возможно не ранее, чем через 24 часа от начала заболевания при стабилизации состояния пациента [2]. Такая осторожная тактика в коррекции уровня АД необходима для обеспечения достаточной перфузии и коллатерального кровообращения в зоне пенумбры с целью ограничения размеров инфаркта. Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам гипотензивных препаратов.

Вторичная профилактика [2, 4]:

1. Контроль АД и гипотензивная терапия любыми гипотензивными препаратами, эффективно снижающими АД.

2. При некардиоэмболическом инсульте – раннее назначение (после ТЛТ через 24ч!) *ацетилсалициловой кислоты* (100–300 мг/сут.), что позволяет снизить частоту повторных инсультов на 30%. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) в течение 21 дня показана при некардиоэмболическом легком инсульте (NIHSS $\leq$ 3 баллов), ТИА с высоким риском инсульта (ABCD2 $\geq$ 4 баллов), а также пациентам, перенесшим ишемический инсульт с сопутствующей нестабильной стенокардией/не-Q-образующим инфарктом миокарда, после ангиореconstructивных операций.

3. При кардиоэмболическом инсульте с высоким риском рецидива, венозном инсульте, артериальной диссекции, тромбофилических состояниях – назначение гепарина с последующим переходом на варфарин при клапанной фибрилляции предсердий (терапевтический диапазон МНО 2,0 – 3,0) или неантагонисты витамина К (НОАК) при неклапанной фибрилляции предсердий без регулярного контроля МНО.

4. Гиполипидемическая терапия для достижения снижения уровня ХС ЛНП $\geq$ 50% по сравнению с исходным уровнем, уровня ХС ЛПНП $\leq$ 1,4 ммоль/л.

5. Коррекция гликемии, гипогликемическая диета и дозированная физическая нагрузка.

6. Хирургическая профилактика при наличии гемодинамически значимых стенозов МАГ, открытого овального окна.

Острая гипертензивная энцефалопатия – вариант синдрома обратимой задней энцефалопатии

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES) обусловлен острым развитием вазогенного отека головного мозга (ОГМ) с преимущественной локализацией в теменно-затылочных отделах [1].

Код согласно МКБ-10

На сегодняшний день синдром не имеет индивидуального кода в МКБ-10, но можно использовать рубрику I67 – «Другие цереброваскулярные болезни».

Этиология и патогенез

Описано множество различных причин, приводящих к развитию данной патологии, общей чертой всех состояний является стремительный неконтролируемый подъем АД. Среди основных причин выделяют: преэклампсию и эклампсию, заболевания почек (гломерулонефрит, острое повреждение почек), гепаторенальный синдром, аутоиммунные заболевания, выраженные нарушения водно-электролитного баланса, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность, порфирия, феохромоцитома, применение стимулирующих веществ (кокаина, амфетамина, кофеина, спайсов, LSD), побочные эффекты лечебных мероприятий и лекарственных средств (массивная гемотрансфузия, гемодиализ, в/в введение больших доз стероидов, последствия химиотерапии, трансплантации органов, костного мозга, стволовых клеток) [1].

Патогенез обусловлен срывом механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения на фоне кризового неконтролируемого подъема АД. Причем строго определенного уровня и продолжительности повышения АД, при котором развивается острая энцефалопатия, нет, в определенных ситуациях это возможно и при уровне АД 150/90 мм рт. ст. За счет срыва компенсаторных вазоконстрикторных механизмов волна давления "ударяет" по эндотелию артериол и капилляров, повреждая эндотелий, нарушая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), как следствие приводя к гиперперфузии мозга и развитию вазогенного ОГМ. Существующий физиологический дефицит симпатической иннервации сосудов в вертебробазилярной системе приводит к большей чувствительности задней сосудистой системы мозга к резким подъемам АД [1].

Одним из вариантов синдрома является **острая гипертензивная энцефалопатия (ОГЭ)**, при которой поражение головного мозга достигает более глубоких изменений с возможным развитием небольших рассеянных корковых инфарктов в зонах смежного кровообращения чаще на водоразделе средней и задней мозговых артерий [1].

Клиническая картина [1]

Ведущим в клинике СОЗЭ выступает общемозговой синдром – интенсивная, распирающая головная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой. На фоне выраженных общемозговых симптомов мелко-очаговая неврологическая симптоматика может быть недооценена. Характерны вариабельные нарушения сознания от сопора до комы, либо качественные изменения – галлюцинации, спутанность, психомоторное возбуждение, конфабуляции. Очень часто встречаются эпилептические припадки, преимущественно генерализованные клонико-тонические, возможны вторично-генерализованные, парциальные приступы, бессудорожные приступы. Причем эпилептические припадки зачастую являются дебютным симптомом СОЗЭ. У подавляющего большинства пациентов развиваются зрительные нарушения – гомонимная гемианопсия, скотомы, корковая слепота (с сохранением зрачковой реакции на свет!), снижение зрения, изменение цветоощущения. Другая очаговая симптоматика встречается у 3 – 17% пациентов может быть представлена парезами, чувствительными расстройствами, нарушением координации.

Диагностика [1]

МРТ головного мозга с использованием помимо взвешенных изображений режима FLAIR позволяет выявить гиперинтенсивные очаги в субкортикальном белом веществе преимущественно затылочных и теменных долей головного мозга (возможны исключения!), не совпадающие с зонами артериального кровоснабжения мозга, что важно для дифференциальной диагностики с инфарктом мозга (рис 5). Дополнительные режимы – ДВИ и ИКД-картирование (ADC) позволяют дифференцировать цитотоксический отек, характерный для ишемического очага, от вазогенного отека при СОЗЭ. Для инфаркта мозга характерен гиперинтенсивный сигнал в режиме ДВИ и гипointенсивный в режиме ИКД. При СОЗЭ, наоборот – гипо- или изоинтенсивные очаги в режиме ДВИ и повышение интенсивности сигнала при ИКД-картировании.

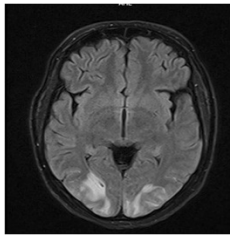


Рисунок 5. МРТ головного мозга, режим FLAIR. СОЭЭ

Дифференциальный диагноз [1]

Спектр состояний, с которыми приходится дифференцировать СОЭЭ и острую гипертензивную энцефалопатию, очень широк: ишемический инсульт в вертебро-базиллярной системе (при СОЭЭ в патологический процесс практически никогда не вовлекаются медиальные поверхности затылочных долей!), тромбоз венозных синусов, субарахноидальное кровоизлияние, дисметаболические, гипоксически-ишемические энцефалопатии, демиелинизирующие заболевания, паранеопластические процессы, синдром мозговой вазоконстрикции, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и др.

Принципы терапии [1]

Залогом благоприятного исхода является раннее распознавание синдрома, госпитализация в отделение интенсивной терапии, устранение провоцирующих причин, снижение АД.

Фатальной ошибкой может стать ложная диагностика ишемии и проведение тромболитической терапии. В условиях повреждения ГЭБ и вазогенного отека мозга это приведет к развитию кровоизлияния.

Быстрое, но плавное снижение АД без вазодилатирующего эффекта – важнейшая задача, как с точки зрения патогенеза состояния, так и симптоматической терапии. Рекомендуется снизить АД в среднем на 20–25% в течение первых 1–2 часов (за исключением ситуаций с запредельно высокими цифрами АД до 250–300/130–170 мм рт. ст. когда счет может идти на минуты) и довести до нормальных значений в течение 24–48 часов. Слишком резкое снижение АД приведет к снижению перфузии мозга и развитию ишемического повреждения. Важно добиться стойкого снижения АД без последующих колебаний, для этого целесообразно использование хорошо контролируемых препаратов короткого действия – *нифедипин* (таблетки внутрь 5–10 мг или в/в инфузионно 50 мл раствора в течение 4–8 ч), *лабеталол* (болюсно в/в 20

мг, затем по 20–80 мг каждые 10 минут, либо в виде инфузии 0,5–2 мг/мин), *урапидил* (в дозе 10–50 мг вводят в/в медленно, через 5 мин можно повторить введение, возможен перевод на инфузию – максимальная скорость 2 мг/мин, поддерживающая доза – 9 мг/ч), *сульфат магния* (особенно у женщин с эклампсией; 10 – 20 мл 25% р-ра в/в), в крайних случаях (риск усугубления ОГМ) – *нитропруссид натрия* (30 мг на 400 мл физ р-ра в/в капельно 0,2 – 0,4 мг/мин), *гидралазин* (в/в болюсно по 5–10 мг, при необходимости возможно повторное введение через 20 мин до достижения дозы 30 мг или в/в со скоростью 3–10 мг/ч).

Антиэпилептическая терапия проводится по стандартной схеме купирования приступов – *диазепам* (2 мл 0,5% р-ра в/в, возможно повторно), *фенобарбитал* (в/в 10–15 мг/кг), фенитоин (18 мг/кг) или наркоз с применением пропофола или тиопентала натрия.

Противоотечная терапия дискуссионна и четко не определена. Своевременное и адекватное снижение АД может купировать отек мозга и симптомы СОЗЭ в течение нескольких дней. Использование осмотически активных веществ (маннитол) в условиях поврежденного ГЭБ может способствовать нарастанию ОГМ.

Плавному сужению дилатированных сосудов и купированию вазогенного отека способствует режим умеренной гипервентиляции ИВЛ.

Хроническая ишемия головного мозга

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – медленно прогрессирующее нарушение мозговых функций вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения вещества мозга за счет длительной неполноценности мозгового кровообращения [5].

Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) – наиболее частая форма цереброваскулярных заболеваний [3, 5].

Коды согласно МКБ-10

160–169 – цереброваскулярные заболевания

167 – дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая недостаточность мозгового кровообращения).

167.3 – прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)

Этиология и патогенез

Основным этиологическим фактором развития хронической ишемии мозга является АГ (до 90% случаев) в сочетании с атеросклерозом. Колебания уровня АД приводят к повреждению эндотелия артериол и капилляров, нарушению выработки эндотелием биологически активных веществ, нарушению физиологической пластичности и реактивности сосудистой стенки, появлению микроаневризм, микротромбозов, хронической гипоперфузии мозга. Ареактивность пенетрирующих артериол приводит к сужению гемодинамического резерва и даже незначительные колебания АД вызывают ишемию особенно в зонах смежного кровообращения и концевых отделах пенетрирующих артерий. Кроме того, могут образовываться множественные мелкие инфаркты, кисты, микрогеморрагии преимущественно в подкорковых структурах. Прогрессирование хронической ишемии может быть и результатом сочетанного поражения крупных и мелких сосудов мозга. Рассматривают два преобладающих варианта хронической ишемии мозга – лакунарный (множественные лакунарные очаги в глубинных отделах полушарий – в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке, верхних отделах ствола мозга) и лейкоэнцефалопатический (субкортикальный бинсвангеровский) [3, 5].

Субкортикальная артериолосклеротическая энцефалопатия (болезнь Бинсвангера, прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия)

Болезнь Бинсвангера встречается часто и обуславливает около 1/3 всех случаев сосудистой деменции [5]. Патоморфологически выявляют диффузное двустороннее поражение белого вещества – снижение плотности, особенно выраженное вокруг передних рогов боковых желудочков (лейкоареоз); диффузную демиелинизацию; множество мелких постинфарктных очагов в белом веществе и подкорковых узлах; расширение периваскулярных пространств; пролиферацию и гипертрофию астроглии; расширение III и боковых желудочков мозга [5].

У пациентов с преобладанием изменений мозга по типу субкортикальной лейкоэнцефалопатии выявлены особенности протекания гипертонической болезни – резкие колебания АД, преобладание систолического АД (считается предиктором сосудистой деменции), незначительное снижение или полное отсутствие снижения АД во сне (в норме

уровень АД во время сна должен быть ниже дневного на 10–20%), повышение АД непосредственно перед пробуждением [4].

Диагностические критерии болезни Бинсвангера включают:

- расстройство когнитивных функций вплоть до развития деменции, эмоционально-волевые и личностные нарушения;
- два из нижеперечисленного: наличие факторов риска сосудистой патологии; очаговой неврологической симптоматики; диспраксии ходьбы, преимущественно подкорково-лобного типа; прогрессирование тазовых нарушений (от периодического недержания мочи до полной потери контроля тазовых функций);
- двусторонний лейкоареоз и атрофия белого вещества на МРТ [3, 5].

В случае преобладания лакунарного состояния прогрессируют проявления **дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП)**, что подразумевает постепенное формирование неврологических синдромов органического поражения мозга. Характерно ступенеобразное прогрессирование симптомов. Если на первой стадии ДЭП преобладают субъективные жалобы на снижение памяти, эмоциональную лабильность, астению, диссомнию, шум в голове, головные боли и головокружение, то на второй и особенно третьей стадии выявляются четко очерченные клинические неврологические синдромы инвалидизирующие пациентов [3, 5].

Клинические синдромы, характерные для развернутых стадий ДЭП: [3, 5]

- Когнитивное снижение/деменция
- Псевдобульбарный синдром
- Вестибуломожечковый синдром
- Синдром сосудистого паркинсонизма
- Пирамидная недостаточность
- Постуральные нарушения
- Нарушения контроля тазовых функций

Диагностика [3, 5]

Диагностика ХИГМ подразумевает применение всего спектра исследований, применяемых при диагностике сосудистой патологии мозга. Следует подчеркнуть, что ДЭП в большей степени диагноз исключения. Дифференциальная диагностика подразумевает исключение нейродегенеративных заболеваний, опухоли мозга, гидроцефалии, депрессии и др. [5].

Лечение [3, 5]

Лечение ХИГМ направлено на предупреждение прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности – коррекцию факторов риска (АГ, дислипидемии, гликемии, модификацию образа жизни и др.), проведение адекватной первичной или вторичной (в зависимости от ситуации) профилактики инсульта, применение вазоактивной, метаболической, нейропротекторной терапии.

Список сокращений

ADC – ИКД-картирование
DWI/ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome
TOAST – Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, 1993
АВМ – артериовенозные мальформации
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВЧД – внутричерепное давление
ВЧК – внутричерепное кровоизлияние
ГИ – геморрагический инсульт
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДС + ЦК – дуплексное сканирование с цветовым картированием
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИИ – ишемический инсульт
МАГ – магистральные артерии головы
МНО – международное нормализованное отношение
НОАК – неантагонисты витамина К
ОГМ – отек головного мозга
ОГЭ – острая гипертензивная энцефалопатия
СОЗЭ – синдром обратимой задней энцефалопатии
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТЛТ – тромболитическая терапия
ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга
ХС ЛНП, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭхоКГ – эхокардиография

Контрольные вопросы

1. Перечислите вегетативные симптомы, характерные для геморрагического инсульта
2. Прокомментируйте роль КТ- и МРТ- сканирования головного мозга в диагностике и диффдиагностике инсульта
3. Сформулируйте отличия ишемического инсульта от транзиторной ишемической атаки

4. Объясните, в чем опасность быстрого снижения исходно повышенного АД при ишемическом инсульте
5. Перечислите характерные неврологические симптомы острой гипертензивной энцефалопатии

Тест №6

Какова тактика в отношении плановой гипотензивной терапии у пациентов с ишемическим инсультом?

- А. Возобновление плановой гипотензивной терапии возможно не ранее, чем через 24 часа от начала заболевания при условии стабилизации пациента
- Б. Плановую гипотензивную терапию необходимо продолжать вне зависимости от стадии инсульта и состояния пациента
- В. Плановую гипотензивную терапию следует возобновить на этапе восстановительного лечения
- Г. Доза плановых гипотензивных препаратов должна быть увеличена вдвое на период первых трёх суток заболевания

Список литературы

1. Неотложные состояния в неврологии: учебное пособие / Л.В.Стаховская, Н.А.Шамалов, Е.А.Кольцова [и др.]; под общей редакцией Л.В.Стаховской. – Москва: МЕДпресс-информ, 2019. – 240 с.: ил.
2. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Утверждено Всероссийским обществом неврологов/ Составители: Е.И. Гусев [др.] 2021 г.
3. Неврология национальное руководство под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – Москва: «Гэотар-Медиа», 2014.– 1040 с.
4. Инсульт. Руководство для врачей. / С.В. Котов, Л.В. Стаховская, Е.В. Исакова [и др.]; под общей редакцией Л.В. Стаховской, С.В. Котова.– Москва: МИА, 2018. – 488 с.:ил.
5. Неврология. Справочник практического врача./О.С. Левин, Д.Р. Штульман – 11-е изд., перераб. – Москва: МЕДпресс-информ, 2018.– 880с.

Глава 7. Поражение почек при артериальной гипертензии

Журавлев А.К., Виллов В.В., Хакимов Ф.Н., Резник Е.В.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространённое хроническое заболевание, которое является доказанным фактором риска прогрессирования повреждения почек и второй по частоте причиной хронической болезни почек (ХБП) [1].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, включавшего 15 570 человек, хроническая болезнь почек (ХБП), которая диагностировалась по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула CKD-EPI), встречается у 36,6% лиц с артериальной гипертензией (АГ) [2].

Патогенез поражения почек при АГ

С одной стороны, почки являются органами-мишенями при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, они активно влияют на большинство системных метаболических и сосудистых патологических процессов. Ренальными факторами риска сердечно-сосудистой патологии являются альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистемия. Т.е. взаимоотношения дисфункции почек и патологии сердечно-сосудистой системы многогранны [3].

Исторически повреждение почек, вызванное АГ, предполагает разделение на две различные клинические и гистологические модели – «доброкачественный» и «злокачественный» нефросклероз [3]. «Доброкачественный» нефросклероз встречается чаще и характеризуется артериолосклерозом, атрофией групп нефронов с последующим гиалинозом клубочков, разрастанием соединительной ткани в интерстиции и на месте атрофирующихся нефронов. Макроскопически поверхность почек обычно мелкозернистая [14,15].

Считается, что почки защищены от острого системного повышения артериального давления (АД) механизмами ауторегуляции, а именно спазмом клубочковых афферентных артериол из-за миогенного

ответа и канальцево-гломерулярной обратной связью. Важно отметить, что фактически, уровень степени повреждения почек вследствие АГ пропорционален степени воздействия АД именно на почечное микроциркуляторное русло [4]. Если повышение АД становится более выраженным и выходит за пределы ауторегуляторной защиты, то происходит передача даже умеренных и преходящих повышений АД на клубочковые капилляры. Это может вызвать острые разрывы сосудов и гломерулярные повреждения с фибриноидным некрозом в приносящих артериолах («злокачественный нефросклероз») [4]. Данная форма нефросклероза наблюдается при злокачественных формах АГ, эклампсии. Из-за некрозов и кровоизлияний макроскопически поверхность почки мелкозернистая и пёстрая [14,15].

Изменение сосудистой структуры непосредственно оказывает важную роль в поддержании АГ. Фактически, в ответ на гипертензию происходят адаптивные структурные изменения сосудов: увеличивается толщина меди, суживается диаметр просвета. Это самые ранние изменения сосудистой структуры, которые позволяют кровеносным сосудам выдерживать увеличение нагрузки непосредственно на стенку. Однако даже небольшое изменение диаметра просвета сосуда в дальнейшем приводит к повышению АД. Гипертрофия афферентных сосудов представляет собой физиологическую адаптацию сосудистой стенки. Она направлена на снижение степени гемодинамического стресса сосудистой стенки в ответ на хроническое повышение почечного перфузионного давления. По мере изменения диффузии кислорода через гладкомышечную стенку гипертрофия вызывает ишемическое повреждение как клубочков, так и тубуло-интерстициальных структур почек [4].

Ангиотензин II, продукт активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствует вазоконстрикции как афферентных, так и в большей степени эфферентных сосудов, что приводит к развитию внутриклубочковой гипертензии. Внутриклубочковая гипертензия приводит к растяжению гломерулярных капилляров, повреждению эндотелия и повышению фильтрации белка, тем самым вызывая гломерулярный коллапс (сегментарную или тотальную облитерацию просвета капилляров, сморщивание и коллапс базальной мембраны клубочков, ассоциированные с гипертрофией и гиперплазией подоцитов) [13], сегментарный некроз и гломерулосклероз. Снижение перфузии приводит в основном к коллапсу клубочков, тогда как повышение давления вызывает либо склероз, либо некроз клубочков. В

свою очередь, склероз прегломерулярных сосудов вызывает дальнейшее снижение почечного кровотока [4].

При снижении почечного кровотока, сохранении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), гиперфильтрации происходит повышение проницаемости клубочков для макромолекул. Гиперфильтрация белков плазмы вызывает как канальцевую реабсорбцию белков, так и мезангиальную пролиферацию. Это приводит к тубуло-интерстициальному воспалению и гломерулосклерозу. Гломерулярная гипертензия оказывает прямое действие на клубочковые структуры, вызывая сигнальные регуляторные реакции, направленные на компенсацию. Механизмы адаптации включают сокращение, транскрипционную активность, пролиферацию, ремоделирование и фиброз с участием гломерулярных, эндотелиальных клеток, мезангиальных клеток, подоцитов, базальных мембран и внеклеточного матрикса. В процессе растяжения эндотелиальные клетки пролиферируют, ремоделируют форму и меняют свои сигнальные пути. Они синтезируют внеклеточный матрикс и переориентируют свой цитоскелет. Мезангиальные клетки пролиферируют и способствуют активации РААС, одновременно продуцируя факторы проницаемости сосудов, фактор роста опухоли (TGF)- β и фибронектин. Представленные адаптивные механизмы в долгосрочной перспективе становятся патологическими, что приводит к развитию гломерулосклероза [4].

Подоциты могут по-разному реагировать на повреждающие стимулы. Сначала появляется сглаживание и постепенное уплощение структуры межпальцевых отростков до тех пор, пока клетка не станет плоской и удлинённой. При продолжающемся повреждении подоциты либо отделяются от базальной мембраны, либо подвергаются апоптозу, вызывая обнажение участков базальной мембраны клубочков, что приводит к выраженной протеинурии. Протеинурия с нарушением функции почек или без нее частично связана с повреждением и дисфункцией подоцитов. Ангиотензин II и активные формы кислорода (АФК) могут вызывать апоптоз и гипертрофию подоцитов. Повреждение базальной мембраны канальцев облегчает прохождение продуктов канальцевого происхождения в интерстиций и перитубулярные капилляры, что ускоряет фиброз и воспаление. Также белковые цилиндры могут препятствовать оттоку мочи, усугубляя тубуло-интерстициальное повреждение [4].

Восприимчивость к гипертензивному повреждению почек сильно различается в разных популяциях людей, а также в экспериментальных и генетических моделях АГ. Механизмы, ответственные за различную предрасположенность к гипертензионному повреждению по-

чек, полностью неясны. Они, возможно, связаны со сложными взаимодействиями между повышенным АД, изменёнными паракринными и эндокринными факторами, генетическими факторами и/или наличием основного заболевания почек (Рис. 1). Исходя из современных представлений о механизмах почечной регенерации, тяжесть гломерулосклероза объясняют дисбалансом между повреждением и регенерацией [4]. В большинстве случаев развитие АГ обусловлено активацией РААС, симпато-адреналовой системы (САС), развитием оксидативного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции, снижением биодоступности оксида азота (NO) при наличии генетической предрасположенности.



Рисунок 1. Механизмы развития гипертонической нефропатии. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НАДФН-никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NO – оксид азота.

Адаптировано из Mennuni, S., Rubattu, S., Pierelli, G., Tocci, G., Fofi, C., & Volpe, M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. Journal of human hypertension, 2014, 28(2), 74–79. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.5>.

Роль РААС [4]

Ангиотензин II оказывает прямое влияние на гладкомышечные клетки почечных сосудов, вызывая сужение как афферентных, так и в большей степени эфферентных артериол. Это приводит к снижению почечного кровотока и развитию внутри клубочковой капиллярной гипертензии. Данный эффект особенно заметен на медуллярном уровне, где во многих сегментах нефрона стимулируется повышенная реабсорбция соли и воды. Повышенные внутрипочечные уровни ангиотензина II ответственны за усиленную чувствительность канальцево-гломерулярной обратной связи. Со временем ангиотензин II приводит к выраженному снижению почечного кровотока и уменьшению СКФ. Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников, что вызывает усиленную реабсорбцию натрия и воды в дистальных канальцах и экспрессию почечного эндотелина-1.

Ангиотензин II также оказывает несколько негемодинамических эффектов, участвующих в патогенезе гипертензивной ХБП. Ангиотензин II является мощным провоспалительным агентом, способным модулировать иммунные и воспалительные реакции в эндотелии, почечных канальцах и гладкомышечных клетках, такие как хемотаксис, пролиферация и дифференцировка моноцитов в макрофаги. Ангиотензин II стимулирует выработку активных форм кислорода, индуцируя сосудистую НАДФН-оксидазу и экспрессию эндотелина-1 в почках. Ангиотензин II вызывает гипертрофию и пролиферацию мезангиальных клеток, стимулирует или непосредственно, или через экспрессию TGF- β процессы пролиферации, апоптоза и синтеза коллагена. Ангиотензин II вызывает ремоделирование ткани за счёт увеличения пролиферации интерстициальных фибробластов и снижения апоптоза резидентных интерстициальных клеток.

Классический взгляд на действия, опосредованные ангиотензином II, основан на связывании с его собственным рецептором на плазматической мембране с последующим фосфорилированием рецептора и активацией нижестоящей передачи сигналов, что приводит к внутриклеточным ответам. Связывание ангиотензина II с рецептором ангиотензина II 1 типа (AT-1) активирует эндоцитозные процессы. Они способствуют доставке как эффектора, так и рецептора во внутриклеточные компартменты. После интернализации ангиотензин II стимулирует цитоплазматические и ядерные AT1-рецепторы для увеличения внутриклеточного кальция и активирует ядерный фактор транскрипции, ядерный фактор- κ B.

Наряду с ангиотензином II, другие компоненты РААС также участвуют в воспалительном и фиброзном поражении почек. Альдостерон оказывает прооксидантное действие, опосредованное различными путями, включая НАДФН-оксидазозависимые механизмы. Предполагается, что провоспалительные и профибротические эффекты альдостерона опосредованы активацией ядерного фактора-κВ, фактора, участвующего в воспалении, иммунитете, пролиферации клеток и апоптозе. Альдостерон потенцирует митогенную активность TGF-β, что приводит к почечному фиброзу и гломерулосклерозу.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) после стимуляции ангиотензином II также оказывает аутокринное/паракринное провоспалительное, митогенное и профибротическое действия. ЭТ-1 вызывает сужение сосудов коркового и мозгового вещества почек, мезангиальное сокращение, а также гиперпродукцию внеклеточного матрикса. ЭТ-1 способен активировать и поддерживать воспаление и фиброз, взаимодействуя с фактором роста почечной ткани-β и активируя ядерный фактор-κВ. ЭТ-1 играет важную роль в возникновении острого повреждения почек, в опосредовании ишемического повреждения, в снижении почечного кровотока и СКФ.

Роль окислительного стресса [4]

В почках активные формы кислорода (АФК) продуцируются в артериолах, гломерулярных и канальцевых клетках, плотном пятне и подоцитах. Вазоактивные агенты, механические факторы, такие как напряжение сдвига, и метаболические факторы стимулируют клеточное воспаление и выработку АФК, индуцируя либо НАДФН-оксидазу, либо митохондрии.

Активация АФК-генерирующего фермента в эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках приводит к редокс-сигнализации, которая активирует транскрипционные факторы воспаления. АФК являются мощными модуляторами сосудистого сокращения/расширения и снижают биодоступность эндотелий релаксирующего фактора – оксида азота (NO).

Они приводят к перекисному окислению липидов, активируют провоспалительные факторы транскрипции, увеличивают выработку факторов роста и вызывают фиброз. АФК могут повышать тонус и реактивность афферентных артериол как косвенно, посредством потенцирования тубулогломерулярной обратной связи, так и непосредственно с помощью микрососудистых механизмов, которые уменьшают NO. Они генерируют циклооксигеназа-2-зависимый эндотелиальный фактор сокращения, который активирует тромбоксан-простаноидные ре-

цепторы и повышает реактивность гладкомышечных клеток сосудов для транспорта Na^+ , тем самым уменьшая парциальное давление O_2 в корковом веществе почек. Это способно снизить образование АФК, но может и усилить повреждение сосудов и значения АД. Существует тесная взаимосвязь между почечным окислительным стрессом с развитием и поддержанием АГ.

Мочевая кислота может стимулировать окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и сужение сосудов, таким образом участвовать в патогенезе гипертонической нефропатии [4].

Роль эндотелиальной дисфункции [4]

Эндотелиальные клетки метаболически очень активны. Целостность эндотелиального слоя играет ключевую роль во многих аспектах сосудистой функции, то есть в контроле вазомоторного тонуса и проницаемости. За активацией эндотелия повышенным АД следует эндотелиальная дисфункция, которая в конечном итоге приводит к распаду эндотелия. Исчезновение целых сосудов (разрежение сосудов) может привести к снижению перфузии тканей и последующей гипоксии.

Снижение биодоступности NO лежит в основе повреждения сосудов. Повышение уровня в крови эндогенных ингибиторов NO-синтазы, таких как асимметричный диметиларгинин, является важным механизмом, связанным со снижением доступности NO и ускоренным прогрессированием почечного повреждения у пациентов с ХБП и АГ.

Высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы и продукцию NO в эндотелиальных клетках почечных сосудов. NO диффундирует в гладкомышечные клетки почечных сосудов, вызывая расслабление путем ингибирования притока Ca^{2+} и стимуляции механизмов оттока Ca^{2+} . Активация циклооксигеназы увеличивает продукцию простагландина I_2 , что усиливает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов. Высвобождение эндотелием почек эндотелиального гиперполяризующего фактора, такого как эпоксейкозатриеновые кислоты, активирует K^+ каналы и вызывает гиперполяризацию гладкомышечных клеток сосудов и ингибирование притока Ca^{2+} через Ca^{2+} каналы. Эндотелий также высвобождает ЭТ-1, ангиотензин II и тромбоксан A_2 , ответственные за почечную вазоконстрикцию. Снижение эндотелиальных вазодилататоров и увеличение эндотелиальных вазоконстрикторов приводит к почечной вазоконстрикции, снижению почечного кровотока, способствует высвобождению ренина и дальнейшей активации РААС и прогрессированию АГ [4].

Роль генетических факторов

Не у всех больных АГ развивается поражение почек, а при его развитии степень поражения индивидуальна. При прогрессировании гипертонической нефропатии до терминальной почечной недостаточности можно предположить наличие наследственного компонента, особенно если другие члены семьи имеют аналогичные состояния [4].

Изучена наследуемость у лиц с АГ, принадлежащих к разным расовым группам. Сообщалось о нескольких исследованиях в разных популяциях, посвященных изучению признаков дисфункции почек. Однако, в большинстве из них не удалось найти локусы со статистически значимым влиянием на клиренс креатинина или экскрецию альбумина с мочой. Один локус со статистической значимостью для клиренса креатинина был идентифицирован на хромосоме 3. Также картирован локус хромосомы 7, влияющий на уровень креатинина в сыворотке крови у афроамериканцев [4].

Поскольку все локусы, тесно связанные с гипертензивной ХБП, локализованы в интронных или межгенных областях и, следовательно, не способны изменить последовательность, кодирующую белок, то конкретные особенности, лежащие в основе этих статистических ассоциаций, остаются неясными. Для воспроизведения этих ассоциаций требуются большие размеры выборки. Идентифицированные локусы не могут объяснить общую генетическую изменчивость почечной функции, что позволяет предположить предстоящую идентификацию дополнительных локусов [4].

Эпигенетические явления также признаются потенциальными факторами гипертонической нефропатии. Несмотря на то, что нет четких данных об участии микроРНК в гипертензивном повреждении почек, роль некоторых из них проявляется в экспериментальных исследованиях на животных [4].

Доклиническое повреждение почек

Важный показатель доклинического повреждения почек у больных АГ и другими заболеваниями, вызывающими ХБП – высокая альбуминурия ($\geq A2$). Данный показатель способствует выявлению раннего повреждения почек и оценке комбинированного риска прогрессирования ХБП, развития сердечно-сосудистых осложнений.

Легкую дисфункцию почек отражают значения величины СКФ, соответствующие 2 стадии ХБП (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) [2]. Легкая дисфункция почек у пациентов с АГ связана с ранними признаками повреждения сердечно-сосудистой системы, развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ускорением прогрессирования ИБС. У лиц с

АГ и легкой дисфункцией почек повышен риск кальцификации коронарных артерий в 2,2 раза, увеличен, соответственно, в 2,26 раза и 3,1 раза риск развития острого коронарного синдрома и связанный с ним риск общей смертности [2,5].

Для пациентов с АГ старшей возрастной группы характерно формирование нефросклероза, уменьшение массы действующих нефронов, значительное снижение эффективного почечного плазмотока (ЭПП) [6].

Морфологические изменения в почках при АГ

Морфологические изменения в почках развиваются при АГ вследствие недостаточного кровоснабжения и гипоксии. В большинстве нефронов происходит атрофия и замещение соединительной тканью канальцевой части. Соединительная ткань также разрастается вокруг погибших клубочков. На поверхности почек появляются мелкие множественные очаги западения. Нефроны сохранных клубочков гипертрофируются и выступают над поверхностью почек. Происходит значительное уменьшение размеров и массы (до 50-60 г) почек, они становятся более плотными, с мелкозернистой поверхностью, истонченной паренхимой, особенно в корковом веществе. Такие почки называются первично сморщенными. Другое название – “артериолосклеротический нефросклероз” – отражает первоначальное поражение артериол в основе болезни [7].

В ряде случаев у пациентов с АГ и ХБП наблюдается повышение систолического АД (САД), снижение диастолического АД (ДАД) и повышение пульсового давления (ПД). Данный паттерн изолированной систолической АГ указывает на ремоделирование артерий при ХБП, характеризующееся преждевременным старением сосудов и ускоренным повышением жёсткости артерий [1,4].

Предполагается, что нисходящая передача повышенного потока и пульсации давления на уровень микроциркуляции играет важную роль в содействии повреждению других восприимчивых органов. Это может иметь особое значение для прогрессирования повреждения почек, поскольку уникальные особенности их микроциркуляторного русла (т. е. непрерывная и пассивная почечная перфузия, низкий входной импеданс почечных микрососудов, уменьшенное отражение волн на уровне почек) делают почки особенно уязвимыми для повреждающего воздействия чрезмерной пульсирующей передачи энергии клубочкам [1,4].

Повышенная жесткость артерий связана с годовой скоростью снижения СКФ и является предиктором прогрессирования повреждения почек до терминальной стадии почечной недостаточности. Жесткость артерий повышает пульсацию потока и давления и ухудшает амортизирующую функцию аорты и крупных центральных артерий [1,4].

Повышенный уровень кальция и фосфора, кальцификация сосудов, избыточная активация РААС, эндотелиальная дисфункция, персистирующее сосудистое воспаление и усугубляемый окислительный стресс, генетические и эпигенетические детерминанты являются важными медиаторами артериосклероза [1,4].

Общее количество нефронов в почках человека сильно варьирует, а некоторые расовые группы с низким числом нефронов имеют более высокую частоту гипертензии и заболеваний почек. Низкое число нефронов, независимо от того, присутствует ли оно при рождении, связано ли оно со старением, является результатом острого почечного повреждения или ХБП, является фактором риска развития АГ и/или ХБП и её прогрессирования [8].

Для исключения порочного круга прогрессирующего уменьшения числа нефронов, как это предполагается теорией клубочковой гиперfiltrации (рис. 2), необходимо выявлять пациентов с низким числом нефронов или с высоким риском низкого числа нефронов и внедрять активные профилактические стратегии или начинать лечение как можно раньше [8].



Рисунок 2. Гипотетический цикл, связывающий количество нефронов, прогрессирующую гипертензию и хроническую болезнь почек [8].

Адаптировано из Kanzaki, G., Tsuboi, N., Shimizu, A., & Yokoo, T. (2020). Human nephron number, hypertension, and renal pathology. Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007), 303(10), 2537–2543. <https://doi.org/10.1002/ar.24302>.

Диагностика поражения почек при АГ

Для диагностики поражения почек при АГ целесообразно пользоваться современными рекомендациями по диагностике и лечению хронической болезни почек (ХБП) [3]. ХБП необходимо диагностировать у всех больных при наличии 1 или более маркера повреждения почек в течение 3 и более месяцев, независимо от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или у больных со значениями СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 и более месяцев, независимо от наличия маркеров повреждения почек. Снижение СКФ или маркеры поражения почек должны присутствовать в течение 3 месяцев и более, т.к. острые варианты дисфункции почек в течение этого срока завершаются выздоровлением или приводят к появлению признаков ХБП. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² соответствует потере 50% массы действующих нефронов, что является клинически значимым и поэтому используется в качестве критерия диагностики ХБП.

Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) необходимо использовать самую современную и точную формулу СКD-EPI:

Для мужчин: $СКФ = 141 * \min(S_{кр}/0,9, 1)^{-0,411} * \max(S_{кр}/0,9, 1)^{-1,209} * 0,993^{\text{возраст}}$

Для женщин: $СКФ = 141 * \min(S_{кр}/0,7, 1)^{-0,329} * \max(S_{кр}/0,7, 1)^{-1,209} * 0,993^{\text{возраст}}$,

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²; S_{кр} – клиренс креатинина, мл/мин; S_{кр} – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл; АМК – значение азота мочевины крови, мг/дл (для его расчета концентрацию мочевины в сыворотке крови умножали на 2,8); S_{альб} – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/л; BSA – площадь поверхности тела, м²; возр – возраст, годы; женщ – женщин; вес – вес, кг. Расчеты можно производить с помощью on-line калькулятора National Kidney Foundation: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator [16].

Маркерами поражения почек являются:

1. Альбуминурия/протеинурия (ЭАМ ≥ 10 мг/24ч, отношение альбумин/креатинин мочи ≥ 10 мг/г (≥ 1 мг/ммоль))
2. Изменения мочевого осадка: эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
3. Канальцевая дисфункция
4. Гистологические изменения при биопсии почки (специфичные признаки заболевания почек и нефросклероз)
5. Структурные изменения при визуализирующих методах исследования (аномалии развития, кисты, гидронефроз, изменения раз-

меров почек, истончение коркового слоя, уменьшение корково-медуллярного соотношения, увеличение экзогенности паренхимы)

6. Трансплантация почки в анамнезе.

Гистологические изменения в почках или *необратимые структурные изменения* при визуализирующих методах исследования могут быть выявлены однократно. Этого достаточно для диагностики ХБП [3].

Количественное определение экскреции альбумина с мочой (альбуминурии) необходимо производить в суточной моче или в первой утренней порции мочи с определением отношения альбумин/креатинин (мг/г).

Уровни альбуминурии необходимо оценивать в соответствии с современными рекомендациями [3]:

A0 – оптимальная альбуминурия: <10 мг/сут, или мг/г креатинина;

A1 – повышенная, ранее называвшаяся высокая нормальная, альбуминурия: 10-29 мг/сут, или мг/г креатинина;

A2 – высокая, ранее называвшаяся микроальбуминурией: 30-299 мг/сут, или мг/г креатинина;

A3 – очень высокая, ранее называвшаяся макроальбуминурией/протеинурией: 300-1999 мг/сут, или мг/г креатинина;

A4 – нефротическая: ≥ 2000 мг/сут, или мг/г креатинина.

Порог альбуминурии, при котором у пациентов с АГ и клинически выраженной ХБП выявляется повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, находится на уровне < 30 (10–29) мг/г креатинина (альбуминурия A1). Рекомендации KDIGO индивидуализируют выбор целевого АД у таких пациентов в зависимости от уровня исходной альбуминурии: при альбуминурии A1 рекомендуется целевое АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., при уровне A2 и выше – $\leq 130/80$ мм рт. ст. [2].

Оценку стадии ХБП также необходимо производить в соответствии с современными рекомендациями (Таблица 1) [3]. 1-ю стадию диагностируют при наличии маркеров почечного повреждения с нормальной или увеличенной СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м². 2-ю стадию – при наличии маркеров почечного повреждения со снижением СКФ до 60-89 мл/мин/1,73м². Стадии 3а и 3б – при снижении СКФ до 45-59 и 30-44 мл/мин/1,73м² соответственно. Стадии 4-ю и 5-ю – при снижении СКФ до 15-29 и <15 мл/мин/1,73м² соответственно.

Таблица 1

Стадии ХБП

Стадия	Характеристика	СКФ ² мл/мин/1,73 м
C1	Маркеры повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	90 – 120
C2	Маркеры повреждения почек с незначительным снижением СКФ	60 – 89
C3a	Умеренно сниженная СКФ	45 – 59
C3b	Существенно сниженная СКФ	30-44
C4	Резко сниженная СКФ, подготовка к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ)	15 – 29
C5	Терминальная ХПН, необходима ЗПТ(Диализ/Трансплантация)	< 15

Для диагностики острого повреждения почек (ОПП) у больных с АГ целесообразно пользоваться современными рекомендациями по диагностике и лечению ОПП. ОПП необходимо диагностировать при наличии хотя бы 1 из 3 критериев: 1) повышении креатинина на $>26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов; 2) повышении креатинина в 1,5 раза в течение 7 дней; 3) снижении диуреза $<0,5$ мл/кг/ч за 6 часов [12]. Степень тяжести ОПП необходимо определять в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2

Степень тяжести ОПП

Степень	Креатинин сыворотки	Диурез, мл/кг/час
1	Повышение в 1,5-1,9 раз от исходного ИЛИ Увеличение на 0,3 мг/дл (26,5мкмоль/л)	$<0,5$ в течение >6 <12 часов
2	Повышение в 2,0-2,9 раз от исходного	$<0,5$ в течение >12 <24 часов
3	Повышение в 3,0 раза от исходного ИЛИ Увеличение на 4,0 мг/дл (353,6 мкмоль/л) ИЛИ Начало ЗПТ ИЛИ У больных моложе 18 лет снижение СКФ <35 мл/мин/1,73м ²	$<0,3$ в течение 24 часов ИЛИ Анурия в течение 12 часов

Для выявления структурной патологии почек и мочевыводящих путей необходимо проведение ультразвукового исследования почек [12].

Для диагностики ранних стадий повреждения почек используются лабораторные тесты, основанные на определении в моче белков-биомаркеров, которые продуцируются клетками проксимальных канальцев в ответ на повреждающие стимулы. Среди них наиболее чувствительными являются NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой), KIM-1 (молекула повреждения почки-1), L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и NAG (N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза, лизосомальный фермент клеток проксимальных канальцев). При остром ишемическом, воспалительном и других повреждениях почечной ткани гены этих белков экспрессируются в поврежденных клетках почечных канальцев. В течение 6–12 часов содержание этих белков заметно повышается в моче ещё до увеличения уровня креатинина в крови. Рабочая группа ADQI включила NGAL, KIM-1, L-FABP и IL-18 (интерлейкин-18) в перечень биомаркеров, выявление которых в моче рекомендуется для ранней диагностики и оценки рисков у больных ОПП, ещё не имеющих клинических проявлений нарушения функции почек [2,9].

Кроме того, ХБП на фоне АГ характеризуется потерей перитубулярных капилляров (ПТК). Циркулирующие уровни эндотелиальных микрочастиц (ЕМР) отражают системное повреждение эндотелия [10].

Лечение

Общность причин и механизмов прогрессирования поражения почек и сердечно-сосудистой системы требует от методов профилактики и терапии одновременно и рено-, и кардиопротективного эффектов. К таким методам относятся диета (контроль потребления Mg, K, белка), контроль массы тела, отказ от любого вида табачной продукции, коррекция нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, блокирующими РААС (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина-II (БРА), антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина (АРНИ)), ингибиторами ГМККоА-редуктазы – статинами, препаратами, улучшающими микроциркуляцию [3].

Недавно вниманию медицинского сообщества был представлен новый более оптимистический вариант сценария, заключающийся в том, что во взрослой почке существуют регенераторные механизмы. Регенераторные явления, по-видимому, стимулируются во взрослой

почке (как и в других взрослых органах) системой стволовых/прогениторных клеток, определяемой как «ренопоэтическая система». Почечные предшественники действуют как предшественники почечных эпителиальных клеток кортикальных нефронов. Они способны дифференцироваться в гломерулярные или тубулярные эпителиальные клетки через предшественников, связанных с подоцитами. Лечение иАПФ/БРА/АРНИ способствует увеличению количества гломерулярных и париетальных подоцитов, что способствует регрессии гломерулосклероза. Именно ремоделирование эпителиальных клеток капсулы Боумена представляется ключевым механизмом ренопротекции [4].

При необходимости достижения целевого АД к терапии добавляют дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) L-типа (чаще всего амлодипин), диуретики и/или β -адреноблокаторы (β -АБ) 2-го поколения. В клиническую практику внедрены БКК (лерканидипин) и β -АБ (карведилол и небиволол) 3-го поколения, которые отличаются от своих предшественников дополнительными нефропротективными свойствами [2].

Профилактике поражения почек при АГ могут помочь новые стратегические подходы, такие как создание междисциплинарной сети пациентов, врачей, фармацевтов и внедрение телемониторинга АД и коррекции способов его поддержания на целевом уровне [11].

Список сокращений

АРНИ – антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина

BSA – площадь поверхности тела

EMP – циркулирующие уровни эндотелиальных микрочастиц

IL-18 – интерлейкин-18

KIM-1 – молекула повреждения почки-1

L-FABP – печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

NAG – N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза, лизосомальный фермент клеток проксимальных канальцев

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной

NO – оксид азота

S_{альб} – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/л;

S_{кр} – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл;

TGF – фактор роста опухоли

β -АБ – β -адреноблокаторы

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМК – значение азота мочевины крови, мг/дл

АТ-1 – ангиотензин II 1 типа

АФК – активные формы кислорода

ББК – блокаторы кальциевых каналов
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое АД
 ЗПТ – заместительная почечная терапия
 иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 НАДФН-никотинамидадениндинуклеотидфосфат
 ОПП – острое повреждение почек
 ПД – пульсовое давление
 ПТК – перитубулярные капилляры
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 САД – систолическое АД
 САС – симпато-адреналовая система
 С_{кр} – клиренс креатинина, мл/мин;
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ЭАМ – экскреция альбумина с мочой
 ЭПП – эффективный почечный плазматок
 ЭТ-1 – Эндотелин-1

Контрольные вопросы

1. Сформулируйте различия между «доброкачественным» и «злокачественным» нефросклерозом
2. Перечислите негативные эффекты ангиотензина II в отношении почечного кровотока
3. Опишите роль генетических факторов в формировании почечного поражения при АГ
4. Опишите морфологические изменения, характерные для первично сморщенной почки

Тест №7

Выберите верное утверждение в отношении альбуминурии

- А. Целевой уровень АД при микроальбуминурии А1 составляет $\leq 140/90$ мм рт ст
- Б. Удержание целевых показателей АД необходимо пациентам, начиная с уровня альбуминурии А3
- В. Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений выявляется у пациентов при повышении уровня альбуминурии до А3
- Г. Альбуминурия уровня А0-А2 считается оптимальной

Список литературы

1. Georgianos, P. I., Sarafidis, P. A., Liakopoulos, V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *American journal of hypertension*, 2015, 28(8), 958–965. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv004>.
2. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5): 519–527. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527
3. Ассоциация нефрологов РФ. Клинические рекомендации: Хроническая болезнь почек (ХБП). 2021 г. С. 14-16. Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 (дата обращения 17.03.22).
4. Mennuni, S., Rubattu, S., Pierelli, G., Tocci, G., Fofi, C., & Volpe, M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *Journal of human hypertension*, 2014, 28(2), 74–79. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.55>
5. Zhang JH, Xu Y, Chen XH, Wu MZ, Cheng ZP, Chen B. The predictive value of mild renal insufficiency on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2013;52(12):1033–1036.
6. Теплова, Н. В., Евсиков, Е. М., Байкова, О. А., Ошнокова, А. А. Характер изменений почек и их функциональное состояние у больных с первичной артериальной гипертензией в различных возрастных группах. *Российский кардиологический журнал*, 2010 (5), 5-15.
7. Лобанова Я.И., Поселюгина О.Б., Стеблецова Н.И., Данилина К.С. Структурно-функциональные изменения почек при гипертонической болезни. Особенности диагностики и лечения // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019. №37-1.
8. Kanzaki, G., Tsuboi, N., Shimizu, A., & Yokoo, T. (2020). Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anatomical record (Hoboken, N.J.: 2007)*, 303(10), 2537–2543. <https://doi.org/10.1002/ar.24302>
9. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Diagnosis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13–29. doi: 10.1159/000349963
10. Sun, I. O., Santelli, A., Abumoawad, A., Eirin, A., Ferguson, C. M., Woollard, J. R., Lerman, A., Textor, S. C., Puranik, A. S., & Lerman, L. O. (2018). Loss of Renal Peritubular Capillaries in Hypertensive Patients Is Detectable by Urinary Endothelial Microparticle Levels. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 72(5), 1180–1188. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11766>
11. Berney, M., Wuerzner, G., Ponte, B., & Pechère-Bertschi, A. (2021). Hypertension artérielle [Hypertension: novelties 2020]. *Revue medicale suisse*, 17(723), 192–195.

12. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология, (обзор литературы) // Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1):5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
13. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: современное состояние проблемы. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 38-46. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-38-46.
14. Калугина Г.В. Дифференциальная диагностика сосудистого нефросклероза, Л., 1975, библиогр.;
15. Постнов Ю.В., Перов Ю.Б. и Грибунов Ю.П. Склероз мозгового слоя почки при гипертонической болезни, Арх. патол., т. 36, в. 7, с. 48, 1974;
16. On-line калькулятор National Kidney Foundation: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.

Глава 8. Гипертоническая ретинопатия

Оганезова Ж.Г., Рабаданова М.Г., Егоров Е.А.

Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова ЛФ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Введение

Гипертоническая ретинопатия (ГР) – это одно из осложнений артериальной гипертензии (АГ). Даже небольшое повышение артериального давления (АД) при отсутствии адекватного лечения приводит к поражению органов-мишеней, одним из которых является сетчатка.

Сосуды сетчатки (питающие внутренние слои сетчатки) и хориоидеи (собственно сосудистой оболочки, питающей наружные слои сетчатки) претерпевают изменения, в результате которых снижается кровотока и возникают ишемические повреждения сетчатки и зрительного нерва, приводящие к стойкому и часто необратимому снижению зрительных функций.

Распространённость ГР составляет, по данным разных исследователей, от 10-15% до 76% среди пациентов с АГ [1-7]. Важно отметить, что признаки ГР могут выявляться и у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД), что наблюдается у 6-11,5% у европеоидов [5, 8] и у 20% у афрокарибцев [4].

ГР чаще возникает у женщин [1, 2, 4], африканцев (в т.ч. афроамериканцев и афрокарибцев) [1, 4, 9], пациентов старшего возраста и с высо-

ким уровнем систолического АД, а также при большей продолжительности АГ [1, 2, 6].

Наиболее часто обнаруживается I стадия ГР (34-59% случаев) [2, 6, 7], реже II стадия (15-33% случаев) [2, 6, 7], и еще реже III (1,5-2,3%) [2, 7, 10].

ГР коррелирует с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом [11]. Такие проявления ГР, как изолированные микроаневризмы, геморрагии и ишемические очаги («ватные» пятна), тесно связаны с субклиническими стадиями цереброваскулярных заболеваний и позволяют прогнозировать развитие инсульта, хронической сердечной недостаточности и смертности от ССЗ, независимо от уровня АД и других традиционных факторов риска [12].

Так, пациенты с ГР имеют относительный риск (ОР) 1,2 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,0 – 1,3) для любого ССЗ и ОР 1,2 (95% ДИ 0,9–1,5) для ишемического инсульта [13]. Установлено, что ГР увеличивает относительный риск осложнений в 3,17 раза после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, успешно перенесших тромболизис [14]. Наличие ГР повышает риск некоторых осложнений ИБС (ОР 2,1 (95% ДИ 1,0 – 4,2) [15], в том числе у пациентов с хронической болезнью почек [16]. Даже начальные стадии ГР являются фактором риска смертности от ССЗ [17], а проявления ГР, обусловленные нарушением проницаемости гематоофтальмического барьера – фактором риска смертности от инсульта [18].

У больных с АГ, даже находящихся на адекватной терапии, ГР связана с повышенным риском ишемического инсульта [легкая ретинопатия: ОР 1,96 (95% ДИ 1,09–3,55); умеренная ретинопатия: ОР 2,98 (95% ДИ 1,01–8,83)] [19]. Что касается геморрагического инсульта, ОР его развития при ретинопатии легкой и тяжелой степеней составлял 0,42 и 29,4, соответственно [20]. Была выявлена значимая положительная связь между ГР и риском первого инсульта у пациентов с АГ [21].

Также установлено, что величина диаметра сосудов сетчатки тесно связана с факторами риска метаболического синдрома [22].

Глаз уникален тем, что его сосуды доступны для осмотра без инвазивных вмешательств. По их состоянию можно судить о состоянии сосудов всего организма, в том числе – жизненно важных органов. Выявляемые при офтальмоскопическом исследовании изменения в некоторых случаях являются первыми симптомами АГ и помогают терапевтам и кар-

диологам в постановке диагноза. Выявление ранних микрососудистых изменений при обследовании глазного дна является важным методом скрининга для профилактики и лечения как глазных, так и системных осложнений АГ [23]. Пациенты с АГ обязательно должны проходить регулярные (1 раз в год) осмотры у офтальмолога, а врачи общей практики – понимать и уметь трактовать описания глазного дна и заключения, сделанные офтальмологами.

В данной главе представлена информация о ГР, необходимая врачам-неофтальмологам при ведении пациентов с АГ.

Этиология и патогенез

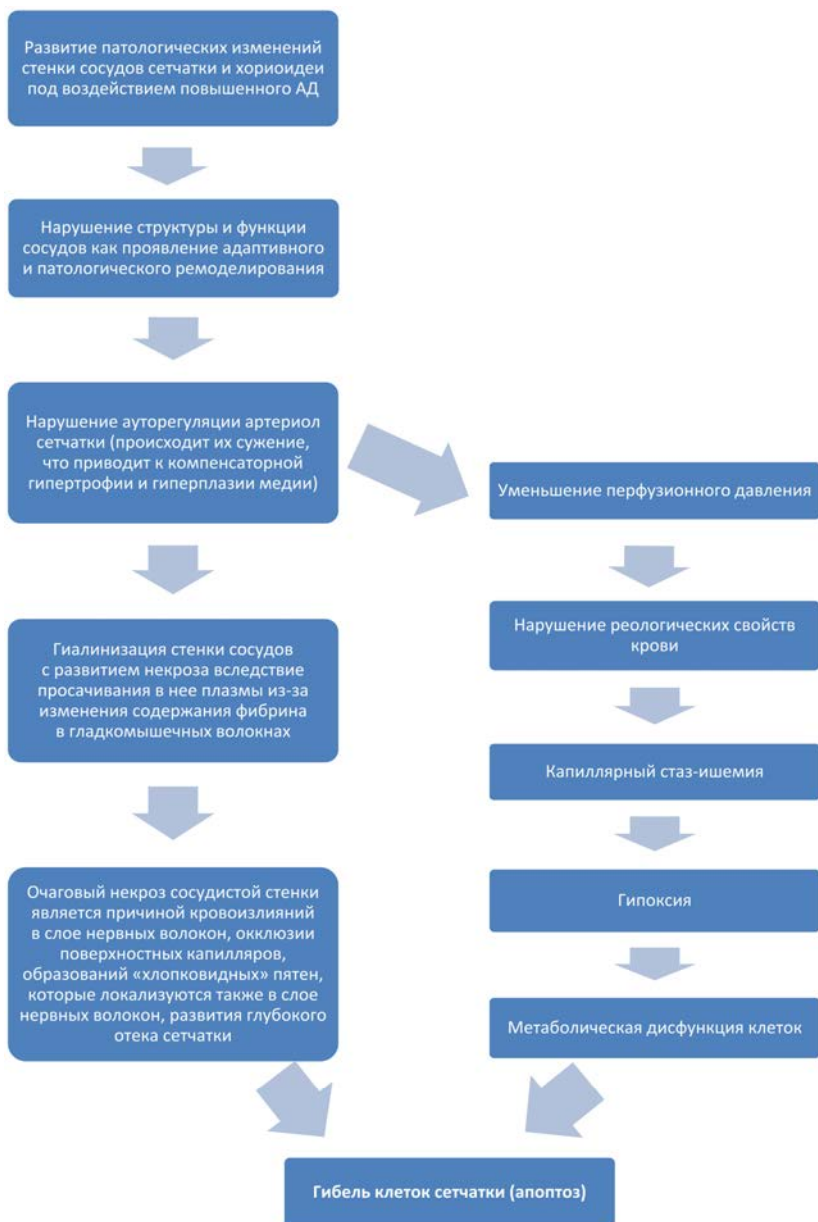
Сосуды хориоидеи и сетчатки имеют анатомические и функциональные особенности, обуславливающие их поражение при АГ. Так, симпатическая иннервация терминальных артериол делает их восприимчивыми к вазоконстрикции. Большой просвет капилляров и медленный ток крови в них при их поражении и нарушении гематоретинального барьера позволяют свободно проходить макромолекулам в сетчатку [24].

Это создает условия для появления васкулярных и экстраваскулярных изменений на фоне повышенного АД.

К васкулярным изменениям относятся генерализованные и локальные сужения артериол; изменения артериальной стенки (утолщение интимы, гиперплазия меди, затем гиалиновая дегенерация и склерозирование сосуда); появление патологических артериовенозных перекрестов (симптом Салюса–Гунна); изменение калибра артерий и вен; появление участков локального отека сетчатки; развитие коллатералей, микроаневризмов и шунтов [25, 26].

К экстраваскулярным нарушениям относят расширение артериального светового рефлекса, ишемические очаги сетчатки («ватные» пятна), единичные или множественные геморрагии, твердые экссудаты. Эти изменения возникают из-за нарушения гематоретинального барьера вследствие некроза гладкомышечных и эндотелиальных клеток, последующей экссудации крови и липидов и приводят к ишемии сетчатки [25, 26].

Схематично механизм возникновения ГР можно представить следующим образом (схема 1, собственная иллюстрация авторов):



Классификация

За рубежом используется классификация гипертонической ретинопатии Кейта-Вагенера-Баркера (Keith–Wagener–Barker (KWB, 1939) [27] и ее упрощенный вариант по Митчеллу–Вонгу (Mitchell–Wong, 2004) [28, 29].

В России в основном используется классификация М.Л. Краснова, предложенная в 1948 г. [30], согласно которой выделяют четыре стадии изменений глазного дна:

- гипертоническая ангиопатия (фаза функциональных сосудистых расстройств, обратима);
- гипертонический ангиосклероз (фаза органических изменений сосудов сетчатки, необратима);
- гипертоническая ретинопатия (фаза экссудации и кровоизлияний в сетчатку);
- гипертоническая нейроретинопатия (фаза прогрессирования поражения сетчатки и появления отека диска зрительного нерва, встречается при тяжелых и злокачественных формах ГБ).

Более подробная характеристика каждой стадии будет приведена в последующих разделах данной главы.

Клиническая картина

Пациент и врач общей практики (без использования специальных приборов) видят только передние отделы глаза (конъюнктиву, роговицу, радужку со зрачком), которые в большинстве случаев не изменяются при ГР. Возможно появление кровоизлияния под конъюнктиву, которое может быть проявлением резкого подъема АД и не останется незамеченным пациентом.

При первой и второй стадии ГР зрительных функции не снижаются, поэтому пациент не будет предъявлять жалоб.

На третьей и четвертой стадиях возможно появление следующих жалоб:

- постепенное снижение зрения;
- «мушки», «искры», «вспышки», искажение формы предметов; наблюдающиеся как правило при резком повышении АД; пациенты обычно расценивают их как признаки «ауры» перед возникновением гипертонического криза;
- появление дефектов в поле зрения;

- дискомфорт в глазах, усиливающийся при зрительной нагрузке;
- снижение темновой адаптации;
- ухудшение цветовосприятия.

При офтальмологическом обследовании в переднем отделе глаза при биомикроскопии может быть обнаружена ангиопатия бульбарной конъюнктивы, пингвекула, признаки лимбальной ишемии (гипоксическая кератопатия – снижение прозрачности роговицы, особенно в верхних отделах), старческая дуга (arcus senilis), прогрессирование катаракты, деструкция стекловидного тела [31].

Основные изменения при ГР наблюдаются на глазном дне и выявляются при офтальмоскопии [32, 33].

Стадия I ГР (ангиопатия)

Что происходит

Возникает вазоспазм в сочетании с повышением тонуса артериол сетчатки с развитием утолщения интимы и гиперплазии меди.

Что напишет офтальмолог в протоколе офтальмоскопии

- А/В 1:3,1:4 (соотношение диаметра артерии и вены). В норме – 2:3, соотношение меняется из-за сужения артерий сетчатки и умеренного расширения вен;
- неравномерность калибра и усиленная извитость ретинальных сосудов (рис. 1 а);
- симптом «тюльпана» или «бычьих рогов» (рис. 1 а, б). Нарушение нормального (дихотомического) ветвления ретинальных артерий. В норме бифуркация артерий под острым углом. При повышении АД происходит разворот бифуркации – образуется тупой угол;
- симптом Салюса-Гунна 1 степени (симптом артериовенозного перекреста): характеризуется продавливанием вены упругой склерозированной артерией, которая ее пересекает, что вызывает небольшой изгиб вены.

Что это означает для врача общей практики

Изменения соответствуют фазе неустойчивого повышения АД. Это функциональные сосудистые расстройства, они обратимы и регрессируют при нормализации АД. У детей и подростков с АГ изменения сосудов сетчатки обычно ограничиваются данной стадией. Следует начинать лечение АГ либо корректировать ранее назначенную терапию.

Стадия II ГР (ангиосклероз)

Что происходит

Развиваются органические изменения сосудов – склерозирование, гиалиноз, облитерация просвета.

Что напишет офтальмолог в протоколе офтальмоскопии

- Выраженное сужение артериол, неравномерность их калибра;
- симптом Гвиста (выраженная «штопорообразная» извитость перимакулярных венул из-за многократного повышения АД) (рис. 1 б);
- расширение светового рефлекса вдоль сосудов (из-за уплотнения артериальной стенки);
- симптом «медной проволоки» (проявление склеротических изменений сосуда с преобладанием эластической гипертрофии или плазматического пропитывания сосудистой стенки с липоидными отложениями. Симптом чаще обнаруживается на крупных ветвях и отличается расширенным с желтоватым оттенком световым рефлексом) (рис. 1 а, б);
- симптом «серебряной проволоки» (проявление прогрессирующего ангиосклероза сетчатки (развивается гиалиноз) (рис. 2 б). Симптом появляется на артериолах второго или третьего порядка: сосуд узкий, бледный, в виде насыщенно «белого тяжа», выглядит запустевшим, облитерированным (кровоток может отсутствовать);
- симптом Салюса-Гунна 2-3 степени (выраженное сдавление уплотненной артерией и смещение участка венозного сосуда в сторону и в толщу сетчатки. Образование венозной дуги (2 ст.) и кажущийся перерыв вены (3 ст.) (рис. 2 б, рис. 3);
- диск зрительного нерва (ДЗН) бледный, монотонный.

Что это означает для врача общей практики

Изменения соответствуют фазе устойчивого повышения систолического и диастолического АД. Данные расстройства необратимы, при отсутствии лечения основного заболевания будут прогрессировать и повлекут поражение сетчатки со снижением зрительных функций. Функции сердца и почек не нарушены. Следует срочно начинать лечение АГ либо корректировать ранее назначенное.

Стадия III ГР (ретинопатия)

Что происходит

Повышение проницаемости сосудистой стенки ведет к нарушению гематоретинального барьера, происходит экссудация в ткань сетчатки, у пациента появляются жалобы на снижение зрительных функций.

Что напишет офтальмолог в протоколе офтальмоскопии

- Ретинальные кровоизлияния (геморрагии) (рис. 2 а, в).

Возникают в результате диапедеза эритроцитов через измененную сосудистую стенку, при разрыве микроаневризм и мелких сосудов и как следствие микротромбозов. В макулярной зоне кровоизлияния имеют радиальное расположение, а на периферии сетчатки определяется в виде округлых пятен неправильной формы. В зависимости от расположения и формы различают несколько видов:

О штрихообразные (полосчатые) – в виде радиально расположенных штрихов, полосок или «языков пламени», располагаются в слое нервных волокон около ДЗН;

О круглые (точечные) – расположены в более глубоких слоях (в наружном и внутреннем плексиформных);

О преретинальные (ретровитреальные) – имеют темную окраску, форму «чаши» или «лодки», находятся над ретинальными сосудами;

О субретиальные – в виде расплывчатого красного пятна, это проявление субретиальной неоваскуляризации, находятся под ретинальными сосудами.

- Ретинальные экссудаты.

Выделяют «мягкие» и «твердые» экссудаты.

«Мягкие экссудаты» (или ватообразные очаги) – серовато-белого цвета, округлые, рыхлые, «хлопкообразные», проминирующие кпереди, с нечеткими контурами.

«Мягкие экссудаты» возникают в результате поражения сосудистой стенки и острого нарушения кровотока в терминальной артериоле сетчатки, приведшего к развитию ишемии и появлению локальных участков инфаркта в слое нервных волокон сетчатки.

«Твердые экссудаты» – точечные очажки округлой или неправильной формы с четкими контурами, представляют собой отложение в сетчатке липопротеидов (рис. 2 а, б). Если локализуются экстрафовеолярно, острота зрения может не изменяться. При центральной (фовеолярной) локализации формируется «фигура звезды» с прогрессирующим снижением зрения.

- Отек сетчатки (формируется при тяжелой АГ).

Что это означает для врача общей практики

Изменения являются признаком злокачественной гипертонии. У пациента есть нарушение функции сердца и почек. Наличие даже единичного ватообразного очага в сетчатке является тревожным симптомом (поражение почечных сосудов). Формирование «фигуры звезды» в макулярной области – признак плохого прогноза не только для зрения, но и для жизни.

Стадия IV ГР (нейроретинопатия)

Что происходит

В результате нарушения нейроретинальной гемодинамики возникает отек ДЗН, усиливается отек сетчатки вплоть до ее отслойки.

Что напишет офтальмолог в протоколе офтальмоскопии

- Отек ДЗН и перипапиллярной сетчатки (ДЗН бледный, контуры ступеваны, проминирует в стекловидное тело);
- геморрагии на ДЗН и в перипапиллярной зоне сетчатки;
- «фигура звезды» в макуле;
- экссудативная отслойка сетчатки.

Что это означает для врача общей практики

Гипертоническая нейроретинопатия является неблагоприятным прогностическим признаком. Встречается при тяжелых и злокачественных формах АГ, у больных с нарушениями функции ЦНС. В исходе может развиваться атрофия зрительного нерва с потерей зрительных функций.

Особенности ГР в зависимости от патогенеза АГ

При *почечной* АГ ангиопатия характеризуется быстрым и резким сужением ретинальных артерий при умеренном расширении вен (венозная патология выражена в меньшей степени, чем артериальная). Более выражен транссудативный синдром: большое количество экссудатов, как «мягких», так и «твердых», «фигура звезды» в макулярной области, выраженный отек сетчатки, отек ДЗН, множественные кровоизлияния [34-36].

При *злокачественной* АГ наблюдаются:

- отек ДЗН и перипапиллярной сетчатки (или распространенный отек сетчатки);
- выраженное сужение артерий и расширение вен;

- точечные и полосчатые геморрагии;
- ретинальные экссудаты (особенно «ватообразные» очаги);
- макулярная «фигура звезды»;
- полосы Зигриста (Siegrist) – гиперпигментированные участки линейной формы вдоль хориоидальных сосудов, указывающие на фибриноидный некроз;
- пятна Эльшнига (Elschnig) – небольшие темные пятна, окруженные желтыми ореолами (хало), представляющие собой участки локального инфаркта хориокапилляров с повреждением пигментного эпителия;
- развитие серозной экссудативной отслойки сетчатки;
- наличие в задних отделах стекловидного тела геморрагий, хлопьевидных помутнений и других деструктивных изменений.

Осложнения гипертонической ретинопатии

Развиваются со стороны сетчатки и зрительного нерва. Выделяют острые и хронические осложнения [24, 37].

Острые осложнения:

- Окклюзия ретинальных вен
- Окклюзия ретинальных артерий
- Макроаневризмы ретинальных артерий (также могут протекать в хронической форме)
- Передняя ишемическая оптическая нейропатия
- Экссудативная отслойка сетчатки

Процессы в большинстве случаев односторонние, безболезненные, у пациента появляются жалобы на мелькание «мушек», «пелену», выпадение поля зрения, потерю зрения. Состояния требуют экстренной госпитализации, следует вызвать скорую помощь, т. к. сохранить зрение возможно только при начале лечения в первые часы.

Хронические осложнения:

- Проллиферативная ишемическая ретинопатия
- Возрастная макулярная дегенерация
- Вторичная неоваскулярная глаукома
- Отек диска зрительного нерва
- Атрофия зрительного нерва

Процессы двусторонние, пациенты отмечают постепенное снижение зрения, сужение поля зрения, нарушение цветовосприятия.

Дифференциальная диагностика

Некоторые состояния могут имитировать ГР или сочетаться с ней [38-40]. Среди них:

- диабетическая ретинопатия,
- радиационная ретинопатия,
- окклюзия вен, ретинопатия венозного стаза
 - причины: атеросклероз, сахарный диабет, васкулиты, офтальмогипертензия
- лейкоцитарная ретинопатия, ретинопатия при анемии,
- глазной ишемический синдром
 - причины: атеросклеротический тромбоз на уровне решетчатой пластинки склеры, эмболия из полостей сердца (тромбы при фибрилляции предсердий, постинфарктной аневризме, кальцификаты или вегетации с клапанов), или сонных артерий (холестериновые, фибринозные, кальцифицированные эмболы)
- нейроретинит
 - причины – очаговые инфекции (синусит, отит, тонзиллит, инфекции зубов), общие инфекции (грипп, ангина, рожа, туберкулез, сифилис, оспа, малярия, сыпной тиф, бруцеллез), воспалительные процессы в глазу или орбите (иридоциклит, хориоретинит, эндофтальмит, периостит), воспалительные заболевания мозга и его оболочек (менингиты, энцефалиты), заболевания внутренних органов инфекционного происхождения (нефриты)
- передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва
 - причины: АГ, атеросклероз, сахарный диабет, ревматизм, височный артериит, системная красная волчанка,
- отек диска зрительного нерва
 - застойные диски при заболеваниях ЦНС (опухоли, абсцессы, менингоэнцефалиты, тромбозы синусов, аневризмы, травмы).

Анамнестические данные, характерные признаки каждого из перечисленных состояний, результаты дополнительных исследований позволяют офтальмологу поставить верный диагноз.

Диагностика

Диагноз ГР устанавливает офтальмолог, осмотрев глазное дно пациента.

Однако врачи других специальностей могут предположить поражение глаза, расспросив пациента о жалобах, перечисленных в разделе «Клиническая картина». Также врачи неофтальмологи могут освоить офтальмоскопию с помощью ручного офтальмоскопа.

Офтальмолог проведет пациенту с АГ следующие **обязательные** (стандартные) исследования [31, 41]:

- визометрию (проверка остроты зрения); снижение остроты зрения наблюдается не ранее III стадии ГР;
- периметрию (исследование полей зрения); может быть выявлено расширение слепого пятна, умеренное сужение границ поля зрения и частичное выпадение – также начиная с III стадии ГР. При выраженной ГР в парацентральной и центральной областях поля зрения определяются скотомы (зоны снижения светочувствительности);
- тонометрию (измерение внутриглазного давления); в большинстве случаев нормальное, может быть повышено из-за развития осложнений ГР или из-за сопутствующей глаукомы, учитывая возраст пациентов с АГ;
- биомикроскопию (осмотр переднего отдела глазного яблока от конъюнктивы до стекловидного тела); возможны расширение сосудов конъюнктивы, субконъюнктивальные кровоизлияния, деструкция стекловидного тела;
- офтальмоскопию (осмотр глазного дна, т.е. сетчатки, хориоидеи, диска зрительного нерва, кровеносных сосудов).

Офтальмоскопия – основной метод для диагностики ГР, позволяет оценить состояние сердечно-сосудистой системы всего организма. Наиболее информативен при использовании асферической линзы 78 диоптрий и трехзеркальной линзы Гольдмана.

Врачам общей практики может быть полезно освоение прямой офтальмоскопии (по желанию – более сложной непрямой) с помощью ручного офтальмоскопа. Существуют пособия для врачей неофтальмо-

логов с описанием методологии проведения данного исследования [42].

При осмотре для установления стадии и этиологии ретинопатии следует оценивать состояние просвета сосудов, соотношение калибра артерий и вен, степень и характер ветвистости сосудистого дерева (артерио-венозные перекресты), наличие светового рефлекса, интра- и периваскулярных помутнений, состояние диска зрительного нерва (цвет, размер, границы, наличие геморрагий), состояние сетчатки (геморрагии, микроаневризмы, неоваскуляризация) и хориоидеи.

Дополнительные методы исследования позволяют выявить ГР на ранних, часто доклинических стадиях. К ним относятся:

- адаптометрия (определение темновой адаптации). При ГР возникает снижение темновой адаптации – один из самых ранних признаков функциональных расстройств [31, 41];
- хромопериметрия (исследование поля зрения на цвета) выявляет сужение поля зрения на синий и желтый цвета при патологии сосудистой оболочки, на красный и зеленый – при патологии проводящих путей [31, 41];
- электрофизиологические исследования: изменение показателей электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у пациентов с АГ отражает снижение функциональной активности сетчатки [43];
- офтальмохромоскопия (осмотр глазного дна в монохроматическом свете с использованием специальных светофильтров) позволяет диагностировать патологию, невидимую при обычной офтальмоскопии. Зеленый светофильтр позволяет обнаруживать нарушения в капиллярной системе глаза, красный светофильтр используют при подозрении на отек ДЗН [31, 41];
- оптическая когерентная томография (ОКТ) – сканирование, в основном, центральной области сетчатки (макулы). Позволяет оценить состояние различных ее слоев, что недоступно при обычной офтальмоскопии. Полученные данные позволяют диагностировать раннюю стадию ГР, а также различные формы макулодистрофии, часто развивающейся у пациентов с АГ. ОКТ-ангиография – новейшая модификация ОКТ. С ее помощью можно определить топографические и патологические изменения в различных слоях сетчатки и оценить состояние сосудистой сети на уровне различных структур глазного дна [44-46];

- флюоресцентная ангиография (оценка кровообращения в сетчатке и хориоидеи, ДЗН, состояния гематоретинального барьера с использованием контрастного вещества) – позволяет выявить изменения на глазном дне на начальной стадии ГР [41, 47];

- ультразвуковое исследование глаза проводится для оценки состояния глазной гемодинамики (ультразвуковая доплерография, офтальмореография, офтальмосфимография) у пациентов с жалобами на «пелену» перед глазами, с сопутствующим сахарным диабетом, глаукомой, миопией и гиперметропией [48, 49].

Лечение

Лечение ГР в первую очередь заключается в снижении и стабилизации АД, проводится совместно с терапевтом или кардиологом, при необходимости привлекаются эндокринолог и нефролог.

Пациенту рекомендуется изменение образа жизни и медикаментозная терапия АГ с достижением и поддержанием целевых значений АД.

Специфическое офтальмологическое лечение ГР делится на консервативное, лазерное и хирургическое [50-52].

Консервативное лечение является патогенетическим и подразумевает применение ретинопротекторов, ангиопротекторов, антиоксидантов, противоотечных и ферментных препаратов, минераловитаминных комплексов. Назначается индивидуально курсами 2 раза в год в осенне-весенний период.

Лазерная коагуляция сетчатки применяется при развитии пролиферативной ретинопатии и локальной отслойки сетчатки.

Хирургическое лечение применяется в случае развития осложнений ГР (пролиферативной ретинопатии, отслойки сетчатки, вторичной глаукомы и т.д.). Проводят интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, витреоретинальные и антиглаукомные операции.

Исход

Исход ГР зависит от стадии процесса и варьирует. В случаях ГР I и II стадии при своевременном и адекватном лечении АГ происходит анатомо-функциональное восстановление сосудов сетчатки с сохранением исходных зрительных функций (офтальмологическая симптоматика болезни постепенно регрессирует в течение 1 года). В случаях ГР III и IV стадий, как правило, отмечаются необратимые изменения, приводящие к слабовидению или слепоте.

Профилактика

Специфические превентивные меры не разработаны.

Неспецифическая профилактика включает своевременное выявление пациентов из группы риска и с АГ, контроль и нормализацию системного АД и липидного состава крови, проведение комплексных лечебно-диагностических мероприятий.

При наличии факторов риска по развитию и прогрессированию АГ рекомендовано проходить осмотр у офтальмолога 4 раза в год с обязательным выполнением визометрии, офтальмоскопии и измерением внутриглазного давления (ВГД).

При первых же признаках ухудшения зрения следует срочно обратиться к офтальмологу. При внезапной односторонней потере зрения следует вызывать скорую помощь.

Перспективы

Поскольку офтальмоскопия является информативным, не инвазивным, доступным методом диагностики ГР, его рекомендуется осваивать и применять врачам общей практики. Самостоятельный мониторинг изменений глазного дна позволит врачу-неофтальмологу оценить стадию болезни, эффективность лечения, предупредить осложнения, улучшить прогноз и в итоге – во многих случаях предотвратить инвалидность по зрению.

С появлением новейших диагностических методик (ОКТ, ОКТ-ангиография, импульсная доплерография, лазерная доплеровская флоуметрия и др.) существенно расширились возможности ранней диагностики изменений сетчатки при АГ, выявление которых на доклинической стадии также позволяет сохранить высокие зрительные функции больным с ГБ.

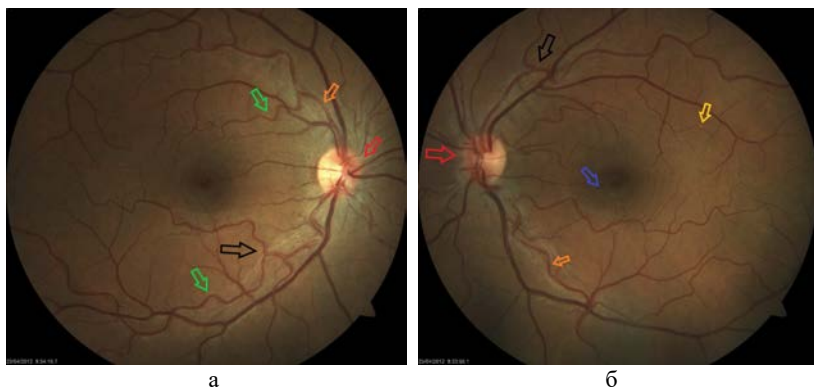


Рисунок 1. Глазное дно пациента с гипертоническим ангиосклерозом (а – правый глаз, б – левый глаз).

Черная стрелка – симптом бычьих рогов

Зеленая стрелка – повышенная извитость сосудов

Красная стрелка – полнокровие носовой половины диска зрительного нерва, небольшая ступенчатость границ

Оранжевая стрелка – симптом медной проволоки, ток крови прерывистый

Синяя стрелка – симптом Гвиста

Желтая стрелка – единичные твердые экссудаты



а

б



в

Рисунок 2. Глазное дно пациента с гипертонической ретинопатией
(а, б, в – правый глаз, разные ракурсы)

Черным отмечена область твердых экссудатов

Зеленым отмечена область кровоизлияний

Красная стрелка – симптом Салюса-Гунна 3 степени

Оранжевая стрелка – окклюзированный сосуд, симптом «серебряной проволоки»

Синяя стрелка – застойная полнокровная вена

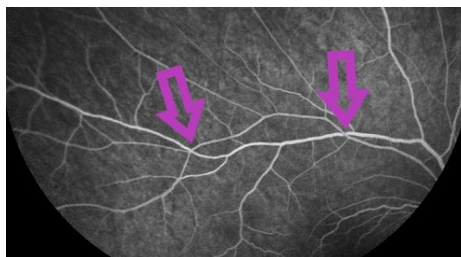


Рисунок 3. Флюоресцентная ангиография.
Симптом Салюса-Гунна 2 степени

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ВГД – внутриглазное давление
ГР – гипертоническая ретинопатия
ДЗН – диск зрительного нерва
ДИ – доверительный интервал
ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОР – относительный риск
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЦНС – центральная нервная система
ЭРГ – электроретинограмма

Контрольные вопросы

1. Перечислите васкулярные и экстраваскулярные изменения при гипертонической ретинопатии
2. Охарактеризуйте четыре стадии изменения глазного дна на фоне гипертонической ретинопатии по классификации М.Л. Краснова
3. Какие изменения зрения возможны при резком повышении АД?
4. К какой стадии гипертонической ретинопатии относят ретинальные кровоизлияния и экссудаты?
5. Перечислите основные острые осложнения гипертонической ретинопатии

Тест № 8

К какому патологическому изменению относится симптом Салюса-Гунна?

- А. Сдавление вены склерозированной артерией
Б. Отслойка сетчатки
В. Атрофия зрительного нерва
Г. Ретинальные кровоизлияния

Список литературы

1. Kayange PC, Schwering MS, Manda CS, Singini I, Moyo VVP, Kumwenda J. Prevalence and clinical spectrum of hypertensive retinopathy among hypertension clinic patients at Queen Elizabeth Central Hospital in Malawi. *Malawi Med J.* 2018 Sep;30(3):180-183. doi:10.4314/mmj.v30i3.9.
2. Besharati MR, Rastegar A, Shoja MR, Maybodi ME. Prevalence of retinopathy in hypertensive patients. *Saudi Med J.* 2006 Nov;27(11):1725-8.

3. Resch M, Süveges I, Németh J. A magas vérnyomás szemészeti következményei [Hypertension-related eye disorders]. *Orv Hetil.* 2013 Nov 10;154(45):1773-80. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2013.29720.
4. Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension.* 1995 Jun;25(6):1322-5. doi: 10.1161/01.hyp.25.6.1322.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Blood pressure, hypertension and retinopathy in a population. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1993;91:207-22; discussion 222-6.
6. Erden S, Bicakci E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities. *Clin Exp Hypertens.* 2012;34(6):397-401. doi: 10.3109/10641963.2012.663028.
7. Chen, X., Meng, Y., Li, J. *et al.* Serum uric acid concentration is associated with hypertensive retinopathy in hypertensive chinese adults. *BMC Ophthalmol* 17, 83 (2017). doi: 10.1186/s12886-017-0470-y.
8. Yıldırım T, Özkan S, Yılmaz ÖÇ, Yavuz B. Increased rate of any retinopathy risk in patients with masked hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2020 Aug 17;42(6):479-482. doi: 10.1080/10641963.2019.1705320.
9. Nieto FJ, Klein BE, Couper DJ, Hubbard LD, Sharrett AR. Racial differences in the prevalence of hypertensive retinopathy. *Hypertension.* 2003 May;41(5):1086-91. doi: 10.1161/01.HYP.0000064181.63546.53.
10. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of advanced retinopathy in a large selected hypertensive population. The Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension (ETODH) study. *Blood Press.* 2005;14(1):25-31. doi: 10.1080/08037050510008805.
11. Kolman SA, van Sijl AM, van der Sluijs FA, van de Ree MA. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2017 Feb;31(2):121-125. doi: 10.1038/jhh.2016.49.
12. Wong TY, McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br Med Bull.* 2005 Sep 7;73-74:57-70. doi: 10.1093/bmb/ldh050.
13. Suri MF, Qureshi AI. Hypertensive retinopathy and risk of cardiovascular diseases in a national cohort. *J Vasc Interv Neurol.* 2008 Jul;1(3):75-8.
14. Jibrán MS, Habib SA, Khan SB. Hypertensive Retinopathy: A Prognostic Factor for Morbidity and Mortality after Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019 Mar;29(3):205-209. doi: 10.29271/jcpsp.2019.03.205.
15. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol.* 2002 Sep;86(9):1002-6. doi: 10.1136/bjo.86.9.1002.
16. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire M, Daniel E, Whittock-Martin R, Parker-Ostroff C, Mohler E, Lo JC, Townsend RR, Gadegbeku CA, Lash JP, Fink JC, Rahman M, Feldman H, Kusek JW, Xie D; CRIC

- Study Investigators. Retinopathy and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study). *Am J Cardiol.* 2015 Nov 15;116(10):1527-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.08.015.
17. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation.* 2011 Dec 6;124(23):2502-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.049965.
 18. Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke. *Rev Neurol Dis.* 2011;8(1-2):1-9.
 19. Ong YT, Wong TY, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Sharrett AR, Couper DJ, Ikram MK. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension.* 2013 Oct;62(4):706-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01414.
 20. Thiagarajah R, Kandasamy R, Sellamuthu P. Hypertensive Retinopathy and the Risk of Hemorrhagic Stroke. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021 Jul;64(4):543-551. doi: 10.3340/jkns.2020.0285.
 21. Chen X, Liu L, Liu M, Huang X, Meng Y, She H, Zhao L, Zhang J, Zhang Y, Gu X, Qin X, Zhang Y, Li J, Xu X, Wang B, Hou FF, Tang G, Liao R, Huo Y, Li J, Yang L. Hypertensive Retinopathy and the Risk of Stroke Among Hypertensive Adults in China. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jul 1;62(9):28. doi: 10.1167/iovs.62.9.28.
 22. Gudmundsdottir H, Taarnhøj NC, Strand AH, Kjeldsen SE, Høieggen A, Os I. Blood pressure development and hypertensive retinopathy: 20-year follow-up of middle-aged normotensive and hypertensive men. *J Hum Hypertens.* 2010 Aug;24(8):505-13. doi: 10.1038/jhh.2009.94.
 23. DellaCrocce JT, Vitale AT. Hypertension and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008 Nov;19(6):493-8. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283129779.
 24. Kean Theng Oh et al. Ophthalmologic Manifestations of Hypertension /Medscape, Updated: Jul 12, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/1201779-overview#showall>
 25. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology.* 1982 Oct;89(10):1132-45. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34663-1.
 26. Киселева Т.Н., Ежов М.В., Аджемян Н.А. Нарушение ретиальной циркуляции при артериальной гипертензии. *Фарматека.* 2014;20: 14–8.
 27. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci.* 1974 Dec;268(6):336-45. doi: 10.1097/00000441-197412000-00004.
 28. Downie LE, Hodgson LA, Dsylva C, McIntosh RL, Rogers SL, Connell P, Wong TY. Hypertensive retinopathy: comparing the Keith-Wagener-Barker to a simplified classification. *J Hypertens.* 2013 May;31(5):960-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835efea3.
 29. Aissopou EK, Papathanassiou M, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tentolouris N, Theodossiadi PG, Papaioannou TG, Sfrikakis PP, Pro-

- togerou AD. The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. *J Hypertens.* 2015 Nov;33(11):2303-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000000702.
30. Краснов М.Л. Вестн. офтальмол. 1948;4:3–8.
 31. Офтальмология: учебник под ред. Е. А. Егорова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 272 с. : ил. – 272 с. – ISBN 978-5-9704-4237-1.
 32. Мошетова Л., Воробьева И., Дгебуадзе А. Гипертоническая ангиоретинопатия: клинико-морфологические проявления, диагностика. *Врач.* 2018;29(3):82–84. DOI: 10.29296/25877305-2018-03-21.
 33. Спэлтон Дэвид Дж. Атлас по клинической офтальмологии. М. 2007. МЕДпресс-информ. С.724 с ил. ISBN: 5-98322-320-8.
 34. Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В., Краснолуцкая Е.И. Офтальмологические аспекты сосудистых и функциональных изменений при злокачественной артериальной гипертензии почечного генеза. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4):324-332.
 35. Verstaappen M, Draganova D, Judice L, Makhoul D, Papadaki M, Caspers L et al. Hypertensive Choroidopathy Revealing Malignant Hypertension in a Young Patient. *Retina.* 2019;39(5):12-13.
 36. Hayreh S., Servais G., Virdi P. Fundus lesions in malignant hypertension, V: hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology.*1986; 93: 74–87.
 37. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):425-35. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60198-6. Erratum in: *Lancet.* 2007 Jun 23;369(9579):2078.
 38. Сосудистые заболевания глаз. Л. А. Кацнельсон, Т. И. Форофонов, А. Я. Бунин. М.: Медицина, 1990. – 268,[2] с. : ил.; 22 см.; ISBN 5-225-01967-6.
 39. Патология органа зрения при общих заболеваниях. Комаров Ф.И., Нестеров А.П., Марголис М.Г., Бровкина А.Ф. М. 1982.
 40. Офтальмология: признаки, причины, дифференциальная диагностика. Д. Кански ; [пер. с англ.], под ред. В.П. Еричева. – М.: Логосфера, 2012. – 584 с.: ил.
 41. Руководство по клинической офтальмологии. Под редакцией академика РАН, профессора А.Ф. Бровкиной и профессора Ю.С. Астахова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 960 с.: ил. ISBN 978-5-9986-0183-5.
 42. Офтальмоскопия. Практические навыки для врачей общей практики (учебное пособие для дистанционного обучения) Захлевная Г.Н. Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия, 2005.
 43. Функциональные методы исследования в офтальмологии. А.М. Шамшинова, В.В. Волков. М.: Медицина, 1999. – 133 с.
 44. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Дгебуадзе А. и др. Результаты офтальмологического мониторинга пациентов с гипертонической бо-

- лезную и ишемической болезнью сердца. Клиническая офтальмология. 2021;21(2):51–57. DOI: 10.32364/2311– 7729-2021-21-2-51-57.
45. Wang J., Jiang J., Zhang Y. et al. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. Biomed Opt Express, BOE. 2019;10(4):1532–1544. DOI: 10.1364/BOE.10.001532.
 46. Akay F., Gundogan F. Yolcu U. et al. Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study. Eur. J. Ophthalmol. 2016;26(5):436–41. DOI: 10.5301/ejo.5000740.
 47. Watzke R., Klein M., Hiner C. et al. A comparison of stereoscopic uorescein angiography with indocyanine green videoangiography in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2000; 107: 1601–6.
 48. Киселева Т.Н., Аджемян Н.А. Методы оценки глазного кровотока при сосудистой патологии глаза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015;4:4–10.
 49. Doblhoff-Dier V., Schmetterer L. et al. Measurement of the total retinal blood flow using dual beam Fourier-domain Doppler optical coherence tomography with orthogonal detection planes. Biomed. Opt. Express. 2014;5(2):630–42.
 50. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. 2-е издание. М.: Литтерра, 2011. 1072 с.
 51. Офтальмология. Национальное руководство. Под редакцией акад. РАН С.Э. Аветисова, проф. Е.А. Егорова, акад. РАН Л.К. Мошето-вой, чл.-кор. РАН В.В. Нероева, чл.-кор. РАН Х.П. Тахчиди 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: Гэотар-Медиа, 2019.- 890 с.
 52. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Садомова С.М. Офтальмология. Клинические рекомендации. М.: Гэотар-Медиа, 2020. 496 с.

Глава 9. Гипертоническое сердце

Могутова П.А., Резник Е.В.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Одним из органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ) является сердце. Поражение сердца при АГ называют гипертоническим сердцем.

Патогенез поражения сердца при АГ

Повышение артериального давления (АД) сопровождается увеличением постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) [1, 2]. Это приводит к повышению напряжения в его стенке. Согласно закону Лапласа, напряжение в стенке желудочка равно давлению в полости желудочка, умноженному на радиус полости и деленному на удвоенную толщину

стенки. То есть, чтобы сократить напряжение стенки развивается концентрическая гипертрофия ЛЖ (утолщение стенки ЛЖ, сопровождающееся уменьшением диаметра его полости). Подобная реакция возможна лишь в ответ на стойкое повышение АД у больных с длительно существующей АГ.

Развитие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) сопровождается замедлением расслабления его стенки (диастолы), так называемой диастолической дисфункцией. Она появляется задолго до развития гипертрофии миокарда. Она обусловлена тем, что при повышении цифр АД скорость расслабления миокарда ЛЖ снижается, так как время взаимодействия актина и миозина увеличивается [3]. При развитии ГЛЖ снижается плотность молекул кальциевой АТФ-азы на мембране саркоплазматического ретикулума, которые отвечают за транспортировку ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум, что замедляет процесс расслабления. Кроме того, при гипертрофии усиливается синтез изоформ тяжелых цепей миозина с низким уровнем АТФ-азной активности, что приводит к задержке расхождения миофиламентов в диастолу.

Еще одна причина развития диастолической дисфункции – нарушение эластических свойств миокарда, напрямую зависящих от белка титина. Титин находится в каждом саркомере кардиомиоцитов и соединяет миозин с Z-линиями саркомера. Титин функционирует как двунаправленная пружина, «сжимаясь» в систолу и «разжимаясь» в диастолу, что обеспечивает «присасывающий» эффект ЛЖ в раннюю диастолу и оказывает пассивное сопротивление при растяжении саркомера, что ограничивает диастолическое растяжение ЛЖ в конце диастолы [4]. Таким образом, от функционирования молекул титина зависит то, насколько быстро будет расти давление в ЛЖ при поступлении в него крови. При ГЛЖ в кардиомиоцитах синтезируются преимущественно «жесткие» молекулы титина, что приводит к диастолической дисфункции.

Кроме нарушения активной релаксации, на фоне АГ увеличивается жесткость миокарда. Жесткость характеризуется количеством и качеством волокон коллагена в интерстиции миокарда. Возможно, кардиальный фиброз до какой-то степени представляет собой компенсаторную реакцию: для эффективной работы гипертрофированных кардиомиоцитов, чтобы в момент сокращения их векторы были направлены в сторону общей «силовой линии», нужен более прочный соединительнотканый каркас. Благодаря укреплению этого каркаса, кардиомиоциты удерживаются в нужном положении, что позволяет сохранить

сократительную способность ЛЖ. Процесс синтеза коллагена начинает преобладать над его распадом. При четырехкратном повышении концентрации коллагена в миокарде нарушается систолическая функция сердца [1, 5]. Во избежание этого включается защитный механизм – «антифиброз», в результате которого распад коллагена начинает преобладать над его синтезом. Результатом этого служит «трансформация» концентрической гипертрофии в эксцентрическую, что сопровождается снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и переходом диастолической в систолическую СН.

Классификация гипертонического сердца

В соответствии с вышесказанным выделяют 4 стадии поражения сердца при АГ – гипертонического сердца (1995г) [6]:

I стадия: диастолическая дисфункция ЛЖ при отсутствии ГЛЖ.

II стадия: диастолическая дисфункция ЛЖ при наличии ГЛЖ.

ПА стадия: нормальная переносимость физических нагрузок.

ПБ стадия: снижение толерантности к физическим нагрузкам.

III стадия: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ – $\geq 50\%$.

IIIA стадия: $ММлж/Влж > 1,8$ при отсутствии или с незначительной ишемией миокарда ЛЖ.

IIIB стадия: $ММлж/Влж < 1,8$ со значительной ишемией миокарда ЛЖ.

IV стадия: хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной (41-49%) или низкой ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ (фенотип сходен с дилатационной кардиомиопатией).

Чаще всего при АГ развивается СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Ключевым в патогенезе СНсФВ является нарушение передачи сигналов через циклический гуанилмонофосфат (цГМФ). ЦГМФ активирует протеинкиназу G (PKG) – ключевой фермент для нормального функционирования миокарда в диастолу [7]. При СНсФВ поддерживается в организме хронический низкоинтенсивный провоспалительный статус, который характеризуется повышением в крови маркеров воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α , растворимого ST2, пентраксина-3 [8, 9]) и вызывает системную дисфункцию эндотелия, в том числе и коронарного микроциркуляторного русла [10]. В ответ на воспаление коронарные эндотелиальные клетки начинают вырабатывать активные формы кислорода и экспрессировать

на своей поверхности молекулы адгезии, что приводит к уменьшению активности PKG со всеми вытекающими последствиями: устраняется тормозящее влияние со стороны PKG на внутриклеточные гипертрофические стимулы и повышается остаточное напряжение кардиомиоцитов в результате увеличения доли жестких молекул титина и уменьшения степени их фосфорилирования [11, 12]. Нарушающееся фосфорилирование ряда белков, играет важную роль в активном расслаблении миокарда: фосфоламбана, регулирующего функцию Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума; тропонина I, регулирующего скорость размыкания поперечных мостиков; медленных кальциевых каналов L-типа, регулирующих поступление Ca^{2+} внутрь клеток.

Таким образом, на сегодняшний день подробно изучены процессы, протекающие в стенке ЛЖ в ответ на повышение системного АД. Имея исходно компенсаторный характер, эти процессы приводят к формированию гипертонического сердца с нарушением сначала диастолической, а затем и систолической функции ЛЖ.

Диагностика гипертонического сердца

Диагностировать гипертоническое сердце можно на основании данных электро-кардиографии (ЭКГ), эхокардиографии и других визуализирующих методов исследования.

У пациентов с гипертоническим сердцем на ЭКГ выявляют признаки ГЛЖ и, иногда, гипертрофии левого предсердия [13].

ЭКГ-признаки ГЛЖ:

➤ Высокий зубец R в отведениях V_5 - V_6 .

➤ Глубокий S в V_1 - V_2 .

➤ Чем более выражена гипертрофия ЛЖ, тем более справедливо соотношение:

$$R_{V6} > R_{V5} > R_{V4}$$

➤ Амплитуда зубца q в V_5 - V_6 может быть увеличена, но не более $\frac{1}{4}$ зубца R в этих отведениях.

➤ Смещение переходной зоны к правым грудным отведениям.

➤ Направление электрической оси сердца (ЭОС) часто горизонтальное или отклонено влево.

➤ Возможно наличие сопутствующих изменений сегмента ST и зубца T.

Существует более 30 вольтажных ЭКГ-критериев ГЛЖ, самыми распространенными из которых представлены в таблице 1 [14].

Таблица 1

Вольтажные ЭКГ – критерии гипертрофии миокарда ЛЖ

Критерий	Способ расчета	Норма	Критерий гипертрофии
1. Индекс Соколова-Лайона (Sokolow-Lyon)	$S_V + (R_V \text{ или } R_{V_5}) - R_{aVL}$	$\leq 35 \text{ мм (3,5 мВ)}$ $\leq 11 \text{ мм (1,1 мВ)}$	$> 35 \text{ мм (>3,5 мВ)}$ $> 11 \text{ мм (>1,1 мВ)}$
2. Корнельский вольтажный критерий	$R_{aVL} + S_{V_3}$	$< 28 \text{ мм (2,8 мВ) у М}$ $< 20 \text{ мм (2,0 мВ) у Ж}$	$\geq 28 \text{ мм (2,8 мВ) у М}$ $\geq 20 \text{ мм (2,0 мВ) у Ж}$
3. Корнельское вольтажное произведение	Длительность QRS x Корнельский вольтажный критерий	$\leq 2436 \text{ мм * мс}$	$> 2436 \text{ мм * мс}$

ЭКГ-признаки гипертрофии левого предсердия:

➤ Продолжительность зубца P $> 0,10-0,11 \text{ с}$.

➤ Двугорбый P (обычно в отведениях I, II, aVL, V₅-V₆, изредка – в III, aVF). Реже на его вершине наблюдается плато.

➤ В отведении aVR – зубец P широкий двугорбый «-».

➤ Высота зубца P – нормальная или незначительно увеличена.

➤ $P_I > P_{II} > P_{III}$.

➤ В V₁ регистрируется или преимущественно «-» зубец P или «±» с резким преобладанием «-» фазы P.

Эхокардиография (ЭхоКГ) является методом визуализации сердца, используемым в диагностике практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, связанных как со структурными, так и функциональными аномалиями. С помощью ЭхоКГ у пациентов с АГ можно выявить ряд отклонений от нормы, отражающих наличие поражения сердца (Таблица 2) [14].

Таблица 2

Нормальные значения эхокардиографических показателей

Камера	Показатель	Женщины	Мужчины
Левое предсердие (ЛП)	Диаметр ЛП, см	2,7—3,8	3,0—4,0
	Индексированный объем левого предсердия (ЛП/BSA), мл/м ²	16—34	16—34
Левый желудочек (ЛЖ)	Толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп), см	0,6—0,9	0,6—1,0
	Конечно диастолический размер ЛЖ (КДРлж), см	3,78—5,22	4,2—5,84

	Конечно систолический размер ЛЖ (КСРлж), см	2,16 – 3,48	2,5 – 3,98
	Толщина задней стенки ЛЖ (Тзслж), см	0,6—0,9	0,6—1,0
	Масса миокарда ЛЖ (ММлж), г	67—162	88—224
	Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММлж), г/м ²	43—95	49—115
	Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ	0,22—0,42	0,24—0,42
	Конечно диастолический объем ЛЖ (КДОлж), мл	46—106	62—150
	Конечно систолический объем ЛЖ (КСОлж), мл	14 – 42	21 – 61
	Индексированный конечно диастолический объем ЛЖ (ИКДОлж), мл/м ²	29— 61	34 – 74
	Индексированный конечно систолический объем ЛЖ (ИКСОлж), мл/м ²	8 – 24	11 – 31
	Фракция выброса ЛЖ (ФВлж, метод Simpson), %	54 – 74	52 – 72
	3D масса миокарда ЛЖ, г	66—150	96—200
	3D индекс массы миокарда ЛЖ (ИМ-Млж)*, г/м ²	44—88	50—102
	Скорость пика Е трансмитрального потока, см/с	<50	
	DT пика Е трансмитрального потока, мс	>160 до <200	
	Отношение Е/А в трансмитральном потоке	>0,8 до <2,0	
	Скорость пика е' перегородочного отдела фиброзного кольца митрального клапана, см/с	>7	
	Скорость пика е' латерального отдела фиброзного кольца митрального клапана, см/с	>10	
	Отношение Е/е' (среднее)	<14	
	Глобальная продольная деформация ЛЖ (global longitudinal strain), %	>20	
	3D ИКДОлж, мл/м ²	<72	<80
	3D ИКДОлж, мл/м ²	<29	<33
	3D ФВ лж, %	>57	>54
Показатели гемодинамики	Сердечный выброс (СВ), л/мин	4—6,5	
	Ударный объем левого желудочка (УОлж), мл	50—90	
	Ударный индекс (УИ), мл/м ²	45—55	
	Сердечный индекс (СИ), л/мин/м ²	3—4,5	

Как упоминалось выше, нарушение диастолической функции (диастолическая дисфункция – ДД) – ранний маркер изменений, происходящих в миокарде у больных АГ, даже с небольшой продолжительностью заболевания. В большинстве случаев признаки ДД выявляются при доплерографической оценке скорости потока через митральный клапан (рисунок 1), кровотока в легочных венах, а также скорости движения фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии (ТД).

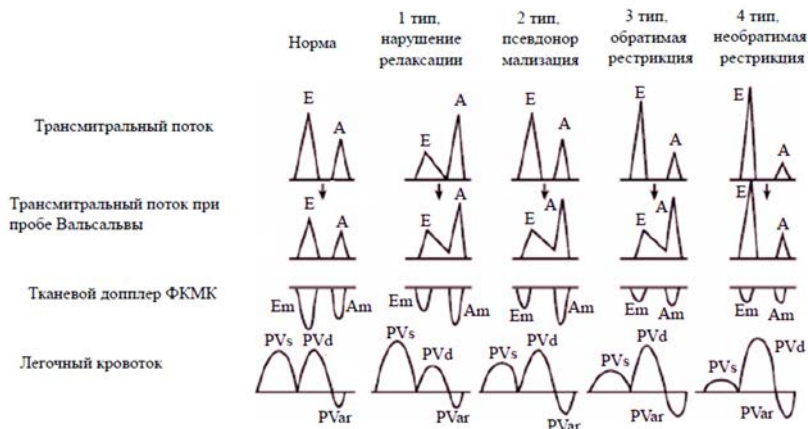


Рисунок 1. Показатели доплерографии в норме и различных типах диастолической дисфункции ЛЖ

Степени диастолической дисфункции

Выделяют 4 типа ДД (Таблица 3).

Таблица 3

Дифференциальная диагностика типов ДД левого желудочка

Показатель	Типы диастолической дисфункции левого желудочка				
	Норма	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4
Е/А в покое	1,0—2,0	< 1	1,0—2,0	> 2	> 2
Изменения Е/А при	—	—	< 1	↓ вплоть до < 1	—

пробе Вальсальвы					
DT, м/с	140-220	>220	140-220	<140	<140
IVRT, м/с	60-100	>110	60-100	<60	<60
Е'септ, см/с	>8	<8	<8	<8	<8
Е'лат, см/с	>10	<10	<10	<10	<10
Е/Е'	<8	<8	≥ 13	≥ 13	≥ 13
vPVa, см/с	< 35	< 35	> 35	> 35	> 35
tPVa, мс			> 30	> 30	> 30
А – скорость митрального кровотока в позднюю диастолу; Е – скорость митрального кровотока в раннюю диастолу; tPVa – длительность ретроградного кровотока в легочных венах в систолу предсердий; vPVa – максимальная скорость ретроградного кровотока в легочных венах в систолу предсердий.					

ГЛЖ в большинстве случаев развивается после ДД. Ее ЭхоКГ-проявления – увеличение толщины задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП), массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ. В зависимости от стадии гипертонического сердца, полость ЛЖ может быть нормального размера/объема или увеличена. Как правило, у пациентов с ГЛЖ увеличен размер левого предсердия, выявляются признаки диастолической, со временем нередко развивается нарушение систолической функции ЛЖ, называемая систолической дисфункцией ЛЖ.

Показателем, наиболее точно характеризующим систолическую функцию миокарда ЛЖ, является ФВ ЛЖ. Она представляет собой отношение УО ЛЖ к его конечно-диастолическому объему (КДО) и показывает, какая часть конечно-диастолического объема изгоняется из ЛЖ в систолу.

Способы расчета ФВ ЛЖ:

$$\text{ФВ} = \text{УО} \cdot 100\% / \text{КДО}$$

Поскольку ударный объем – это разница между объемом крови в полости ЛЖ в конце диастолы и объемом в конце систолы (т.е. $\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$),

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) \cdot 100\% / \text{КДО}$$

где КДО – конечно диастолический объем; КСО – конечно систолический объем; УО – ударный объем.

Заключение:

Поражение сердца у больных с АГ, в т.ч. ГЛЖ, сопряжено с повышенным риском желудочковых нарушений ритма [1], инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (СН) [2], которые негативно сказываются на продолжительности жизни больных. Своевременное адекватное лечение АГ и поддержание АД на целевом уровне может предотвратить развитие и прогрессирование поражения сердца.

Список сокращений

DT (deceleration time) – время замедления потока

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ

ДД – диастолическая дисфункция

ИКДОлж – индексированный конечно диастолический объем ЛЖ

ИКСОлж – индексированный конечно систолический объем ЛЖ

ИММлж – индекс массы миокарда ЛЖ

КДО – конечно диастолический объем

КДОлж – конечно диастолический объем ЛЖ

КДРлж – конечно диастолический размер ЛЖ

КСО – конечно систолический объем;

КСОлж – конечно систолический объем ЛЖ

КСРлж – конечно систолический размер ЛЖ

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММлж – масса миокарда левого желудочка

ОТС – относительная толщина стенки

РКГ – протеинкиназа G

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

СН – сердечная недостаточность

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ТД – тканевая доплерография
Тзслж – толщина задней стенки ЛЖ
Тмжп – толщина межжелудочковой перегородки
УИ – ударный индекс
УО – ударный объем
УОлж – ударный объем левого желудочка
ФВ – фракция выброса
ФВлж – Фракция выброса ЛЖ
цГМФ – циклический гуанилмонофосфат
ЭКГ – электрокардиография
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭхоКГ – эхокардиография

Контрольные вопросы

1. Объясните механизм формирования диастолической дисфункции при развитии гипертонического сердца
2. Охарактеризуйте стадии развития гипертонического сердца
3. Перечислите ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка

Тест №9

Какие исследования применяются для подтверждения гипертонического сердца?

- А. ЭКГ, ЭХО-КГ
Б. ЭКГ, ФВД
В. КТ органов грудной полости
Г. СМАД, исследование метаболитов коллагена

Список литературы

1. Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ожерельева М. В., Агеев Ф. Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. Кардиология 2017;57(S2):367–382.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med. 1990;322 (22):1561–6.
3. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. Cardiovasc Res. 1999;43 (2):344–53.
4. Helmes M, Trombitás K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. Circ Res. 1996;79 (3):619–26.
5. Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodelling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. Eur Heart J. 1995;16 Suppl N:12–8.
6. Congestive heart failure due to hypertensive ventricular diastolic dysfunction. MD Miguel, M. Iriarte Jaime Perez Olea, MD Domingo Sa-

- gastagoitia, MD Enrique Molinero, MD Nekane Murga. The American Journal of Cardiology. Volume 76, Issue 13, Supplement 1, 2 November 1995, Pages 43D-47D
7. Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11 (4):354–65.
 8. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KTG et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high- sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2012;14 (12):1338–47.
 9. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC, van Vark LC, Hillege HL, Paulus WJ et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2013;15 (12):1350– 62.
 10. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4 (4):312–24.
 11. LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *JCardiovasc Pharmacol.* 2014;63 (3):207–12.
 12. Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res.* 2014;114 (6):1052–68.
 13. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – 9-е изд., испр. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 560 с. : ил.
 14. Резник Е.В., Никитин И.Г.: Клинические нормы. Кардиология ; Редактор · Погосян Е. В. ; Издательство · ГЭОТАР-Медиа, 2020 г. ; ISBN · 978-5-9704-5851-8 ; Страниц · 448.

Глава 10. Поражение аорты при артериальной гипертензии

Пузенко Д.В.^{1,2}, Катков А.И.^{1,2}.

¹Кафедра сердечно-сосудистой хирургии ФДПО ФГАО
ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России

²НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина

Несмотря на то, что артериальная гипертензия (АГ) обычно рассматривается как предрасполагающее состояние к развитию аневризм аорты различной локализации, до сих пор роль артериального давления (АД) как основной детерминанты расширения аорты в различных ее отделах остается спорной.

Тем не менее, учитывая изменения, происходящие в стенке аорты в процессе старения, прогрессирующий характер течения атеросклеротического и многих других процессов, АГ, по-видимому, необходимо рассмат-

ривать не только как предрасполагающий, ускоряющий, но и независимый фактор риска прогрессирования развития изменений в аорте, ее ригидности, расширений различной локализации, а также ее расслоения и разрыва [1].

В актуальных клинических рекомендациях 2022г. Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС, АНА) по диагностике и лечению заболеваний аорты подчеркивается ценность комплексного подхода и рекомендуется рассматривать аорту, как целостный орган [2].

Анатомия и патогенез

Аорта – самый крупный сосуд в организме человека переносящий обогащенную кислородом кровь из левого желудочка сердца ко всем органам. Она начинается от синусов Вальсальвы над аортальным клапаном и продолжается вверх в виде восходящей аорты, переходящей в дугу и далее в нисходящий отдел грудной аорты, в брюшную аорту и заканчивается в брюшной полости после разветвления брюшной аорты на две общие подвздошные артерии [3].

Неизменная стенка аорты обладает высокой степенью эластичности и особенной микроструктурой, поддерживающей эту функцию, что способствует продвижению крови к ее ветвям, артериолам и капиллярам. В нормальном состоянии аорта представляет собой эластичную артерию, основными структурными компонентами которой являются эластиновые и коллагеновые волокна, гладкомышечные клетки и матрикс с микрофибриллами и протеогликанами, которые придают аорте эластические и прочностные свойства. Все стенки артерий имеют одинаковый базовый трехслойный состав: интима, медиа и адвентиция (Рис. 1). Нормальная аорта имеет тонкую интиму, выстланную эндотелием [4].

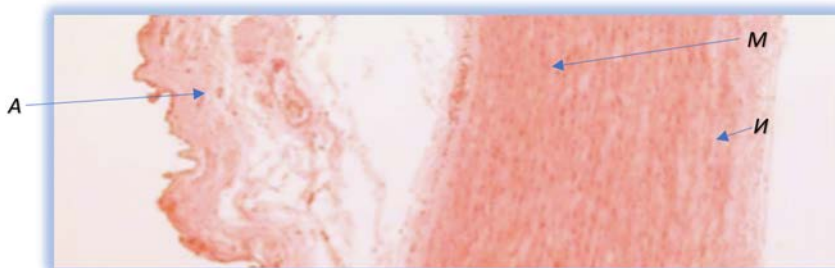


Рисунок 1. Гистологическое строение стенки неизменной аорты.
Обозначения: интима (И), медиа (М) и адвентиция (А)

Медиа составляет самый большой компонент артерии. Основной структурной и функциональной единицей медиа является ламеллярная единица, обладающая упруго-эластическими свойствами, позволяющими аорте выдерживать высокое давление и возвращаться к своему первоначальному диаметру во время диастолы. Именно с ламеллярными единицами связана растяжимость аорты, обуславливающая ее нормальную функцию [5].

В процессе старения стенка аорты и все ее слои, и особенно – медиа, претерпевают определенные изменения. В стенке уменьшается количество гладкомышечных клеток, появляется мукоидное основное вещество, увеличивается количество коллагеновых волокон и происходит фрагментация эластина, характеризующаяся разрушением его пластинок, происходит разрастание гладкомышечных клеток с потерей их ядер, развивается фиброз. На этом фоне ухудшаются упруго-эластические свойства аорты, увеличивается ее ригидность, все это может приводить к расширению и развитию эктазии аорты. Эти изменения напрямую зависят от возраста и представляют собой условно нормальный процесс «старения» аорты. Старение медиа сопровождается не только относительной потерей содержания эластина в ее составе, но и изменением его аминокислотной структуры, накоплением гидроксипролина, увеличением содержания других материалов матрикса, прежде всего коллагена, что может приводить к потере эластичности, связанной с фрагментацией эластиновых волокон, развитием фиброза и кальциноза. Эти изменения связаны не только с АГ и атеросклеротическим поражением, но и с химической деградацией, вызванной активацией матриксных металлопротеаз (ММП), которая развивается в связи с дисбалансом их ингибиторов или из-за хронического воспаления в стенке аорты. Кроме того, показано, что повышенная экспрессия ММП может сопровождать уже вышеупомянутую кальцификацию эластина [6].

С возрастом изменяется и структура самих коллагеновых волокон. Отмечается увеличение содержания сшивающих аминокислот гистидиноаланина и пентозидина в самом коллагене, увеличение накопления конечных продуктов гликирования, образующихся в результате гликирования и окислительных реакций между сахарами и аминокетонами в белковых молекулах, образование мостиков между коллагеновыми волокнами, а также увеличивается количество неправильно расположенных волокон в медиа и хаотичных перекрестных связей между коллагеновыми волокнами [7],[8].

В это же время следует отметить, что по мере «старения» и болезни каждый сегмент аорты может подвергаться различным типам и степени ремоделирования по всей ее длине. Считается, что аорта стареет «снизу вверх», т. е. биомеханические изменения проявляются в более раннем возрасте в инфраренальном ее отделе – на фоне изменений стенки, возникающих раньше в дистальных сегментах аорты, чем в проксимальных [13, 22].

Старение аорты сопровождается не только относительной потерей содержания эластина, но и увеличением содержания других материалов матрикса, прежде всего коллагена, фрагментацией эластических волокон, их хаотичной сшитостью в условно нормальной аорте пожилых пациентов по сравнению с более молодыми людьми. Гистологически препараты нормальной аорты пожилых пациентов представлены утончением и фрагментацией эластической сети в меди. Фрагментация внутриламеллярных эластических волокон приводит к отделению эластических пластинок в аортальной среде с наличием в ней промежутков, частично заполненных протеогликанами. Этот гистопатологический вид меди у пожилых людей часто похож на изменения обнаруживаемые в образцах аорты у более молодых людей, но с наличием различных генетических синдромов [11, 22].

По мере старения сосудистой стенки развивается неоинтимальная пролиферация и атеросклероз. Образуется большое количество внеклеточного матрикса, особенно коллагена I и III типов, который заполняет субэндотелиальное пространство. Однако, этот коллаген описывается как измененный (дезорганизованный и неструктурированный), образующий облачные пространства, а не извитые или волнистые пучки волокон. В меди происходит увеличение протеоаминогликанов и мукополисахаридного основного вещества между эластическими волокнами, все это еще больше увеличивает пространство между волокнами. Особенности медиальной дегенерации в стареющей аорте очень напоминают медиальные изменения при генетических синдромах, как уже было сказано выше. Однако, следует отметить, что при генетических синдромах эти дегенеративные изменения более обширны и возникают в более раннем возрасте [9].

В стареющей аорте гладкомышечные клетки меди не только уменьшаются в количестве, но также претерпевают морфологические и функциональные изменения. Это приводит к значительному снижению регенеративного потенциала, увеличению жесткости ее стенки, что может способствовать развитию аневризм и расслоений.

Изменения сосудистой стенки регистрируются у пациентов с АГ уже на ранних стадиях заболевания [1],[10],[11]. По мере прогрессирования АГ жесткость артерий увеличивается, данные изменения с возрастом приобретают все большую значимость и нарастают в геометрической прогрессии на фоне развития кальциноза меди [12].

Снижение растяжимости (комплаенса) и эластичности артериального сосудистого русла приводит также к постепенному снижению Виндкессель-эффекта (Windkesselleffekt). Суть данного эффекта заключается в том, что после сокращения сердца и выброса крови в аорту происходит волнообразное расширение и сужение аорты и крупных артерий, которое, с одной стороны, помогает дальнейшему току крови по сосудам, а с другой стороны – постепенно трансформирует пульсовую ток крови в ламинарный (постоянный). В литературе данный эффект часто сравнивают с системой преобразования переменного электрического тока в постоянный или с камерой конвертации пульсового тока воды в постоянный в пожарных системах, использующих насосы с пульсовой подачей воды. Нормальная эластичная стенка аорты и крупных сосудов выполняет данную функцию и частично демпфирует пульсовую кровоток, преобразуя его в ламинарный [1],[11],[13].

Можно однозначно утверждать, что физиологический и гидродинамический эффект Виндкесселя ослабевает с возрастом.

Различные факторы (длительно существующая АГ, атеросклероз, курение, дислипидемия, сахарный диабет, воспалительные процессы) нарушают микроциркуляцию в *vasa vasorum* – также приводят к утолщению интимы, способствуют развитию фиброза, повышению содержания протеогликанов и CD 68-позитивных макрофагов и увеличению жесткости аорты. Наличие генетической предрасположенности с аномалиями развития соединительной ткани приводит к структурным изменениям стенки аорты и ее дилатации, ослаблению эффекта Виндкесселя, увеличению пульсового давления, повышению систолического давления, что в свою очередь увеличивает риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности. Все это может создавать благоприятные условия для развития и прогрессирования аневризмы аорты или ее ветвей и/или приводить к развитию острых аортальных синдромов (ОАС), включающих: расслоение аорты (РА), интрамуральную гематому (ИМГ), пенетрирующую аортальную язву (ПАЯ), острое травматическое повреждение аорты (ТПА), ложную аневризму, разрыв аорты [1], [14], [15].

Краткая историческая справка

Одно из первых описаний грудной аневризмы принадлежит Везалию (Рис 2.). В 1557 году он описывает «пульсирующее вздутие возле спинного позвонка, скорее всего это и была аневризма, образованная расширением аорты». Именно так это его наблюдение было объяснено мастером патологической анатомии Джованни Баттиста Морганьи лишь полвека спустя (1682–1777) [16].

В 1572 г. французский хирург Амбруаз Паре (1510–1590) в своем трактате *Des Apostemes* описал грудную аневризму [17].

Даниэль Сеннерт (1572–1637), анатом из Виттемберга, в конце 1500-х годов разработал свою теорию образования аневризмы аорты как вторичного по отношению к разрыву внутренней оболочки с сохранением ее внешней оболочки. Он считал, что аневризма не вызывается расширением обеих оболочек артерии, но, вероятно, только одной, поскольку артерии имеют двойную оболочку: наружную, тонкую и мягкую, и внутреннюю, которая является толстой, плотной и твердой. Таким образом, непосредственной причиной аневризмы он считал наличие отверстия во внутренней оболочке и расширение наружной [18].

В 1728 г. анатом из Рима Джованни Мария Ланчизи (1654–1720), архиатр папы Иннокентия XI, в своем трактате *De motu cordis et aneurysmatibus*, который был опубликован посмертно, выделил несколько этиопатогенетических элементов аневризмы аорты:

- воздействие крови на стенку аорты;
- слабость стенки;
- скопление эрозивной, застойной жидкости в местах повреждения стенки с образованием изъязвлений оболочек [19].



Рисунок 2. Андреас Везалий (1514-1564)

Ланчизи приблизился к пониманию гемодинамических и гистохимических механизмов, вызывающих аневризму аорты. Теория разрушения артериальной стенки из-за «импульса» крови и напряжения как основной причины спонтанной аневризмы сохранялась до наших дней.

Ланчизи был первым, кто разработал теорию о связи между сифилисом и аневризмой, с описанием случая и рациональным изложением патогенеза аневризмы [19].

Другой важной фигурой XVII века, открывшей путь анатомо-патологическому методу, рассматривавшему болезнь как основное заболевание органа, был интуит Антонио Мария Фини (1666–1723), прозванный Вальсальва (имя, взятое по месту его рождения – небольшая деревня недалеко от Имолы в Италии).

На наблюдениях Вальсальвы были основаны первые рекомендации по лечению аневризмы: полный покой, голодание и седация. Обоснование необходимости полного покоя и голодания при лечении аневризмы строилось на идее о том, что гипотензия, возникающая вследствие уменьшения объема крови, снижает приток крови, являющийся одной из причин растяжения и, в конечном итоге, разрыва артериальной стенки [20].

В Италии Антонио Скарпа (1747–1832), анатом из Павии, в фундаментальном труде *Sull' aneurisma*, опубликованном в 1804 г., описал аневризмы аорты, включая грудные и торакоабдоминальные аневризмы [21].

Рене Теофиль Гиацинт Лаэннек (1781–1826), будущий изобретатель стетоскопа считал, что причиной образования аневризмы не может быть лишь «сильная пульсация крови в сосудах». При этом он справедливо полагал, что обязательным условием для ее формирования является наличие изменений в стенке аорты. Среди осложнений торакальных аневризм Лаэннек описал разрыв с образованием трахеально-аортального свища с «внезапным фатальным кровохарканьем» и три случая пищеводно-аортального свища со «смертью от рвоты кровью». Он же описал случай разрыва аневризмы нисходящей аорты [22].

Приблизительно в это же время заговорили о хирургическом подходе к лечению заболеваний аорты. Первым, кто приступил к этому был сэр Эстли Пастон Купер (1768–1841): 25 июня 1817 г. он перевязал аорту в месте ее бифуркации у 38-летнего мужчины, госпитализированного по поводу обширного новообразования в левой подвздошной ямке [23].

Анатомия аорты

В аорте выделяют корень аорты, восходящий отдел, дугу аорты, нисходящий отдел, который, в свою очередь, подразделяется на грудную (от перешейка до уровня диафрагмы) и брюшную (супраренальный и инфраренальный отделы, Рис. 3).

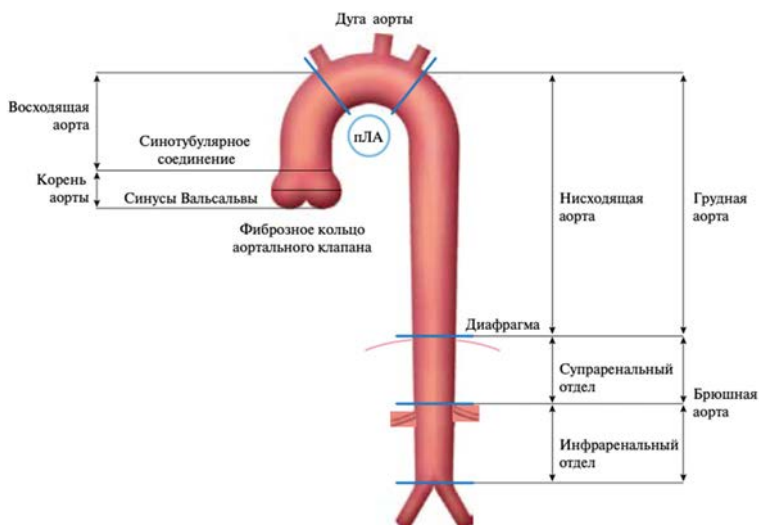


Рисунок 3. Строение аорты (по [24])

Терминология

Аневризма аорты – заболевание, как правило, прогрессирующего течения с рисками развития внезапного летального исхода из-за ее возможного разрыва или иных осложнений.

Диагностика наличия аневризмы аорты основана на измерении ее диаметра. При увеличении диаметра аорты на 50% и более от ожидаемого нормального в различных ее отделах выставляется диагноз аневризмы аорты, хотя, это не всегда может быть однозначно определено, особенно когда граница между аневризмой и неповрежденной зоной не всегда четкий.

При этом следует отметить, что нормальный диаметр аорты зависит от анатомического уровня, возраста, пола и площади поверхности тела человека. Например, на уровне середины нисходящего отдела грудной аорты средний диаметр у мужчин составляет 2,8 см, у женщин – 2,6 см; на уровне чревной оси средний диаметр у мужчин 2,3 см, у женщин 2,0 см; а на уровне инфраренального отдела средний диаметр составляет 2,0 см у мужчин и 1,6 см у женщин [24]. Для определения нормального размера аорты относительно площади поверхности тела пациента предложены различные методики, наиболее часто применяемые и наиболее валидированные – это формула Romana и Z-критерий [25].

Основным прогностическим фактором неблагоприятного исхода или течения заболевания является фактический размер аневризмы, поскольку при увеличении размера аневризмы увеличивается и частота развития острых осложнений у пациента в течение года. Например, у пациента с максимальным размером восходящей аорты 6 см риск наступления разрыва/диссекции, со смертельным исходом в течение года составляет около 14%. Следует отметить, что скорость роста аневризмы не является линейной и ускоряется в зависимости от увеличения размера аневризмы, наличия АГ, а также наличия генетической предрасположенности (семейного анамнеза). При этом АГ чаще связывают с развитием аневризм грудного отдела, но не со скоростью их роста и вероятностью их разрыва. На сегодняшний день общепризнанным является факт, что основной этиологией этого заболевания является именно морфологическая дегенерация, которая усугубляется атеросклеротическим поражением, АГ и генетической предрасположенностью [26],[27].

Для тяжелого течения (неконтролируемой или нелеченой) АГ или гипертонической болезни возможно не только прогрессирование расширения аорты в различных ее отделах, но и развитие таких жизнеугрожающих состояний, как острые аортальные синдромы (ОАС, Рис 4). Среди ОАС выделяют: расслоение аорты (РА), интрамуральную гематому (ИМГ), пенетрирующую аортальную язву (ПАЯ), острое травматическое повреждение аорты (ТПА), ложную аневризму, разрыв аорты [15], [28].

ИМГ, ПАЯ, расслоение аорты, разрыв аорты – состояния, зачастую прямо или через осложнения, приводящие к летальному исходу, известны с первых десятилетий прошлого века. При этом следует отметить, что ИМГ и ПАЯ являются, по сути, атипичными проявлениями острого расслоения аорты, а каждый восьмой пациент с диагнозом острого расслоения аорты имеет либо ИМГ, либо ПАЯ. ИМГ представляет собой скрытое кровоизлияние в слои аорты при отсутствии четко определяемого разрыва ее интимы [15].

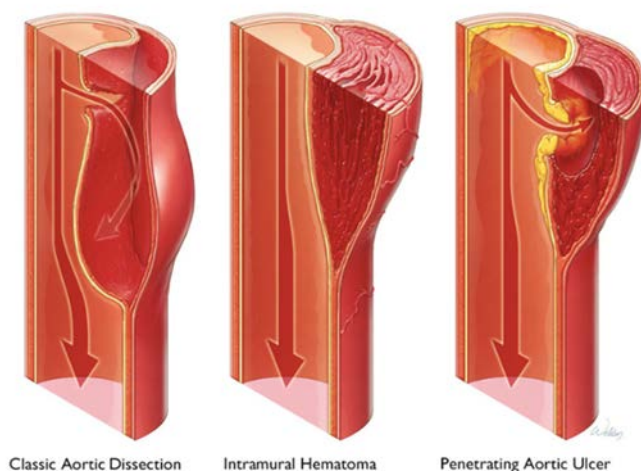
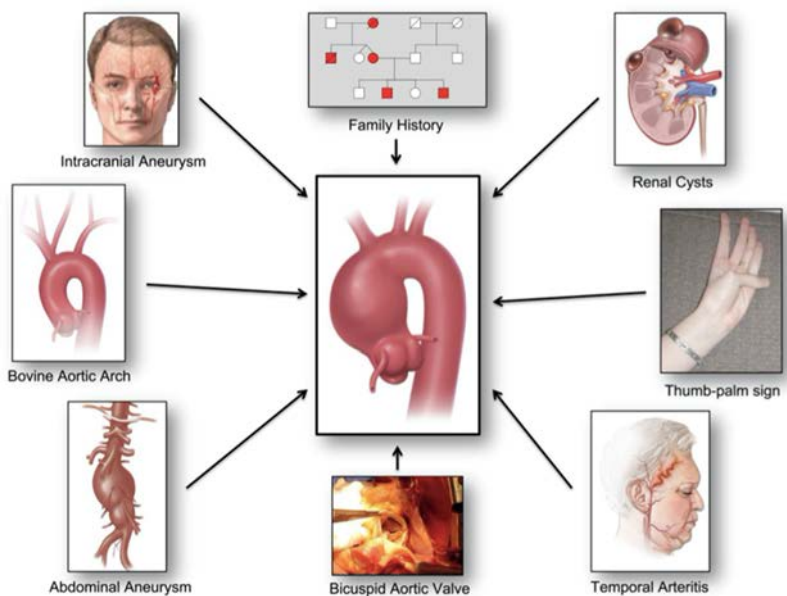


Рисунок 4. Острые аортальные синдромы (по [29])

Эпидемиология

В настоящее время заболевания аорты занимают одно из важных мест в кардиоваскулярной патологии и смертности от нее, демонстрируя ежегодный прирост общей смертности по причинам аневризмы аорты и расслоения аорты с 2,49 до 2,78 на 100 000 человек, особенно среди лиц мужского пола. При этом следует иметь ввиду, что аневризма аорты является вторым наиболее распространенным заболеванием аорты после ее атеросклеротического поражения [30],[31].

Как и другие заболевания артериальной системы, все рассматриваемые нами заболевания аорты могут быть выявлены после длительного периода субклинического течения, либо могут развиваться остро. К примеру, развитие ОАС зачастую может быть первым признаком заболевания и требует быстрой диагностики и адекватных лечебных мер во избежание неблагоприятного прогноза при естественном течении. Некоторые патологические знаки, стигмы или заболевания могут являться предикторами развития заболеваний аорты (Рис. 5).



Paradigm of "Guilt by Association" for detection of silent thoracic aortic aneurysms.

Рисунок 5. Заболевания, ассоциированные с возможным наличием аневризмы восходящего отдела аорты (по [32]).

Аневризмы аорты могут развиваться локально в любом из ее отделов (восходящем, дуге, нисходящем отделе грудной аорты, в брюшном отделе), а также формироваться синхронно, с поражением двух и более ее отделов, или развиваться на всем протяжении аорты, формируя состояние, называемое мегааортой [33].

Изучение эпидемиологических аспектов аневризм аорты показывает, что наиболее часто поражается инфраренальный отдел аорты (80%), на все остальные отделы приходится около 20% случаев. Однако эти цифры весьма приблизительные и существенно разнятся в разных географических регионах, поэтому рекомендуется ориентироваться на абсолютные статистические выкладки в расчете на 100 тыс. населения [30],[31].

Частота локализации аневризм:

- Инфраренальный отдел – до 80%;
- Все остальные отделы – 20%;
- Нижние конечности -50%;

- Артерии таза – 22%;
- Висцеральные сосуды – до 11%;
- Верхние конечности – около 8%;
- Шея и голова – до 9%;
- Аневризмы торако-абдоминального отдела составляют лишь 3-5% всех аневризм аорты, представляют собой отдельную уникальную проблему.

Классификации:

Чаще всего аневризмы аорты классифицируются по месту их локализации, например:

- аневризма корня аорты;
- аневризма восходящего отдела аорты;
- аневризма дуги аорты;
- торако-абдоминальные аневризмы (классифицируются чаще с использованием классификации S. Crawford (или модифицированная классификация Safi 1999 г);
- интраваскулярные аневризмы [34].

Острые расслоения аорты чаще классифицируются с помощью двух классификаций [24]:

- классификации Stanford;
- классификации DeBakey.

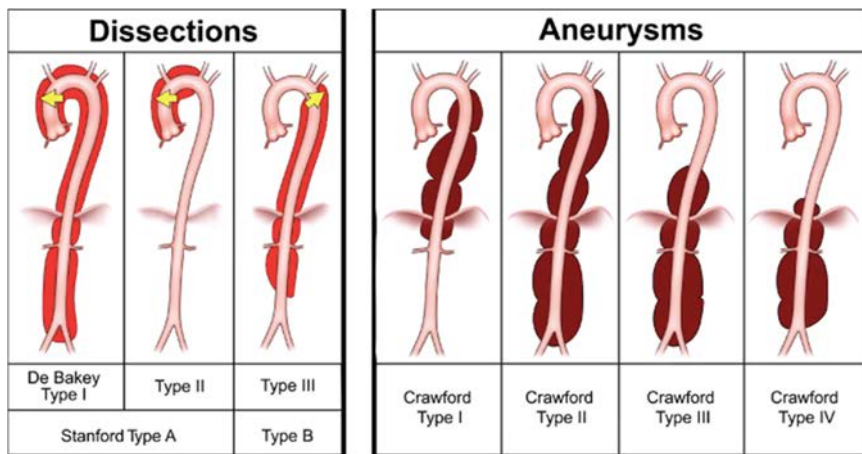


Рисунок 6. Классификации аневризм торако-абдоминальных локализаций и острых диссекций аорты

Клиническая картина

Аневризмы аорты коварны и могут оставаться незамеченными на протяжении многих лет, но при разрыве очень часто приводят к летальному исходу. В большинстве случаев аневризма аорты является случайной находкой, и может длительное время протекать бессимптомно, но иногда с поражениями аорты может быть связан широкий спектр симптомов:

- острая, резкая, ломящая или пульсирующая боль в груди или в животе, которая может распространяться на спину, ягодицы, пах или ноги, и наводит на мысль о РА или другом ОАС, и лучше всего описывается как "ощущение разрыва";
- кашель, одышка, или затрудненное или болезненное глотание при больших аневризмах грудного отдела аорты;
- постоянная или перемежающаяся боль в животе или дискомфорт, чувство пульсации в животе, или чувство "переполнения" после минимального приема пищи при больших аневризмах брюшного отдела аорты [24].

Естественное течение аневризмы аорты

Образованию больших и опасных для жизни аневризм, как уже было сказано, обычно предшествует длительный период субклинического роста диаметра аневризмы, который чаще всего составляет 0,5-6 мм/год. Эти средние показатели охватывают широкий диапазон варьирования скорости прогрессирования диаметра, которая может зависеть от локализации и протяженности аневризмы, генетических и экологических факторов. Например, при локализации в инфраренальном сегменте аорты наиболее мощным фактором быстрого расширения аорты является курение и АГ. Кроме того, чем больше диаметр аневризмы, тем выше скорость ее роста. При этом отдельно стоит отметить, что риск разрыва стенки аорты возрастает с увеличением максимального диаметра аневризмы в геометрической прогрессии и выше у женщин, чем у мужчин при аналогичных диаметрах; диаметр аорты при ее разрыве у женщин в среднем на 10 мм меньше, чем у мужчин [35].

На стадии манифестации отмечается разнообразная симптоматика, обусловленная не только локализацией аневризмы, но и ее протяженностью, размерами, а также вовлечением соседних органов и систем. Следует отметить, что зачастую при хронических аневризмах симптомы неспецифичны, а сами аневризмы нередко являются случайной находкой при скрининговом УЗИ или КТ или пальпаторном исследовании.

довании. Симптоматика при ОАС проявляется, как правило, болевым синдромом, сочетающимся (или возможно сочетающимся) с явлениями недостаточности кровоснабжения в различных сосудистых бассейнах, реже – кровотечениями [30].

Ниже приводятся основные клинические проявления при остром расслоении аорты, которое может возникать и на фоне отсутствия аневризмы например, при гипертоническом кризе, так и при ее наличии.

Основные клинические проявления и осложнения у пациентов с острым РА

	Тип А	Тип В
Боль в груди	80%	70%
Боль в спине	40%	70%
Резкое начало боли	85%	85%
Миграция боли	<15%	20%
Аортальная недостаточность	40-75%	N/A
Тампонада сердца	<20%	N/A
Ишемия или инфаркт миокарда	10-15%	10%
Сердечная недостаточность	<10%	<5%
Плевральный выпот	15%	20%
Обморок	15%	<5%
Серьезный неврологический дефицит (кома/инсульт)	<10%	<5%
Повреждение спинного мозга	<1%	NR
Мезентериальная ишемия	<5%	NR
Острая почечная недостаточность	<20%	10%
Ишемия нижних конечностей	<10%	<10%

Рисунок 7. Основные клинические проявления острых расслоений аорты [36]

Диагностика:

Для выявления клинического или субклинического течения различных заболеваний аорты наиболее часто применяются методы визуализации и диагностики: ультразвуковая диагностика, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Появление современных компьютерных томографов (КТ) и магнитно-резонансных устройств визуализации (МРТ) произвели настоящую революцию и сделали неинвазивную оценку сердечно-

сосудистой системы с высоким разрешением методом выбора, не связанным с инвазивной катетеризацией магистральных артерий, а современное программное обеспечение превратило эти методы исследования в золотой стандарт диагностики, планирования оперативного лечения, подбора имплантируемых устройств (различного вида стентов, стент-графтов) при верификации, планировании, проведении и последующей оценке проведенного различного вида хирургического лечения как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки наблюдения за пациентом [37].

Учитывая ценность информации, получаемой неинвазивными методами визуализации, а также безопасность проведения исследования, прямая рентгеноконтрастная ангиография в настоящее время утратила свое первостепенное значение как диагностический метод, но остается пока незаменимой в эндоваскулярном лечении заболеваний аорты. Новейшие технологии, связанные с усовершенствованием визуализации, дают возможность интегрировать 3D КТ ангиографию в протокол прямой интраоперационной ангиографии, что позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента при проведении эндоваскулярного хирургического лечения различных патологий аорты [38].

Заключение:

За последние десятилетия наши воззрения на этиологию, патогенез и возможности хирургического и терапевтического лечения различных заболеваний аорты и острых аортальных синдромов, особенностей их клиники, диагностики и нюансов клинического течения на фоне различной сопутствующей и фоновой патологии, в том числе первичной и вторичной АГ существенно изменились, однако, поражения аорты различных локализаций остаются одной из актуальнейших проблем современной медицины, учитывая распространенность, частоту и тяжесть развивающихся при ее поражении осложнений, высокую смертность, инвалидизацию пациентов, а также стоимость необходимого лечения. Диагностика и лечение пациента с патологией аорты на фоне АГ, генетической предрасположенности, атеросклеротического, травматического, инфекционного, воспалительного или иного поражения должна осуществляться мультидисциплинарной специализированной командой (так называемой «aortic-team»), в которую входят все смежные специалисты, привлекаемые к лечению этой тяжелой категории пациентов.

Список сокращений

АСС, АНА – Американский колледж кардиологов, Американская ассоциация сердца

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ИМГ – интрамуральная гематома

КТ – компьютерная томография

ММП – матриксные металлопротеиназы

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАС – острые аортальные синдромы

ПАЯ – пенетрирующая аортальная язва

РА – расслоение аорты

ТПА – острое травматическое повреждение аорты

Контрольные вопросы

1. Опишите морфологические изменения меди аорты, связанные со старением
2. Перечислите патологические состояния, объединённые термином «острые аортальные синдромы»
3. Какова самая частая локализация аневризмы аорты?
4. Перечислите возможные клинические симптомы аневризмы аорты
5. Перечислите основные клинические проявления при остром разрыве аневризмы аорты

Тест №10

Какое явление получило название эффекта Виндкесселя?

- А. Развитие диастолической дисфункции на фоне длительно существующей АГ
- Б. Развитие вазоспастической реакции коронарных сосудов на фоне длительно существующей АГ
- В. Трансформация пульсового тока крови в ламинарный
- Г. Разрыв аневризмы аорты на фоне резкого повышения АД

Список литературы

1. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002. № 9349(360). DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
2. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., rwin J.P., Gentile F., Jneid H., Krieger ric V., Mack M., McLeod C., O’Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M., Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiol-

gy/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. № 5(143)2021.

3. Нормальная анатомия человека: Учебник. В 2 кн. Кн. 1. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 480 с.
4. Miles E.A., Rees D., Banerjee T., Cazzola R., Lewis S., Wood R., Oates R., Tallant A., Cestaro B., Yaqoob P., Wahle K.W.J., Calder P.C. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations // *Atherosclerosis*. 2008. № 1(196). DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.002.
5. Midulla M., Moreno R., Negre-Salvayre A., Nicoud F., Pruvo J.P., Haulon S., Rousseau H. Impact of endografting on the thoracic aortic anatomy: Comparative analysis of the aortic geometry before and after the endograft implantation // *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2014. № 1(37). DOI:10.1007/s00270-013-0601-7.
6. Düeke T.B. Arterial intima and media calcification: Distinct entities with different pathogenesis or all the same? // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. № 6(3). DOI:10.2215/CJN.03250708.
7. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. № 5(25)2005.
8. Konova E., Baydanoff S., Atanasova M., Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin // *Experimental Gerontology*. 2004. № 2(39). DOI:10.1016/j.exger.2003.10.003.
9. Mammoto A., Matus K., Mammoto T. Extracellular Matrix in Aging Aorta // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022. (10). DOI:10.3389/fcell.2022.822561.
10. Chambers D., Huang C., Matthews G. Basic physiology for anaesthetists 2015. .
11. Mathiassen O.N., Buus N.H., Sihm I., Thybo N.K., Mørn B., Schroeder A.P., Thygesen K., Aalkjaer C., Lederballe O., Mulvany M.J., Christensen K.L. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension // *Journal of Hypertension*. 2007. № 5(25). DOI:10.1097/HJH.0b013e32805bf8ed.
12. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., ред. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
13. Бойцов С.А. Что нового нам дает информация о жесткости стенки артерий и об отраженной пульсовой волне? *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2009; 95 (5): 516–31. / Boitsov S.A. Chto novogo nam daet informatsiia o zhestkosti stenki arterii i ob ot.
14. Yang L., Zhang Q.Y., Wang X.Z., Zhao X., Liu X.Z., Wang P., Jing Q.M., Han Y.L. Long-term imaging evolution and clinical prognosis among patients with acute penetrating aortic ulcers: A retrospective observational study // *Journal of the American Heart Association*. 2020. № 18(9). DOI:10.1161/JAHA.119.014505.
15. Chou A.S., Ziganshin B.A., Charilaou P., Tranquilli M., Rizzo J.A., Elefteriades J.A. Long-term behavior of aortic intramural hematomas and penetrating ulcers // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016. № 2(151). DOI:10.1016/j.jtcvs.2015.09.012.

16. Markatos K., Chytas D., Tsakotos G., Karamanou M., Piagkou M., Mazarakis A., Johnson E. Andreas Vesalius of Brussels (1514–1564): his contribution to the field of functional neuroanatomy and the criticism to his predecessors // *Acta Chirurgica Belgica*. 2020. № 6(120). DOI:10.1080/00015458.2020.1759887.
17. Paré A. De l'Anévrisme. In: *Les oeuvres*. Paris: Gabriel Buon. 1575;254–255. Available at: <http://gallica.bnf.fr/ark>. Accessed 01.01.23.
18. Sennerti D. De Aneurismate. In: *Opera omnia*. Lugduni: Huguetan & Ravaud. 1650;3:306–308.
19. Lancisii JM. De Motu Cordis et Aneurysmatibus. Romae: J.M. Salvioni. 1728.
20. Hurst J.W., Fye W.B., Fransson S.-G., Rubboli A. Antonio Maria Valsalva // *Clinical Cardiology*. 2003. № 2(26). С. 102–103. DOI:10.1002/clc.4960260211.
21. Scarpa A., Harles C.F. Über die Pulsader-Geschwülste. Zürich: Orell & Füßli. 1808. Scarpa A. Sull' aneurisma: riflessioni ed osservazioni anatomico-chirurgiche. Pavia: Bolzani. 1804.
22. Михайлов Ф. А. Р. Т. Г. Лаэннек (1781—1826) // *Клиническая медицина*, 1967, т. 45, № 12.
23. Burch D. Astley Paston Cooper (1768–1841): anatomist, radical and surgeon // *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2010. № 12(103). С. 505–508. DOI:10.1258/jrsm.2010.10k039.
24. Покровский А.В. Клиническая ангиология. М: Медицина 2004; II: 263.
25. Roman M.J., Rosen S.E., Kramer-Fox R., Devereux R.B. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome // *Journal of the American College of Cardiology*. 1993. № 5(22). DOI:10.1016/0735-1097(93)90559-J.
26. Writing Committee, Riambau V., Böckler D., Brunkwall J., Cao P., Chiesa R., Coppi G., Czerny M., Fraedrich G., Haulon S., Jacobs M.J., Lachat M.L., Moll F.L., Setacci C., Taylor P.R., Thompson M., Trimarchi S., Verhagen H.J., Verhoeven E.L., ESVS Guidelines Committee, Kolh P., de Borst G.J., Chakfé N., Debus E.S., Hinchliffe R.J., Kakkos S., Koncar I., Lindholt J.S., Vega de Ceniga M., Vermassen F., Verzini F., Document Reviewers, Kolh P., Black J.H., Busund R., Björck M., Dake M., Dick F., Eggebrecht H., Evangelista A., Grabenwöger M., Milner R., Naylor A.R., Ricco J.B., Rousseau H., Schmidli J. Editor's Choice – Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017. № 1(53). DOI:10.1016/j.ejvs.2016.06.005.
27. Chaikof E.L., Dalman R.L., Eskandari M.K., Jackson B.M., Lee W.A., Mansour M.A., Mastracci T.M., Mell M., Murad M.H., Nguyen L.L., Oderich G.S., Patel M.S., Schermerhorn M.L., Starnes B.W. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm // *Journal of Vascular Surgery*. 2018. № 1(67). DOI:10.1016/j.jvs.2017.10.044.

28. Xu Z., Zhang R., Zhang D., Yao J., Shi R., Tang Q., Wang L. Peptic ulcer hemorrhage combined with acute gout: Analyses of treatment in 136 cases // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015. № 4(8).
29. Bhavane N.M., Nienaber C.A., Clough R.E., Eagle K.A. Multimodality Imaging of Thoracic Aortic Diseases in Adults // *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018. № 6(11). С. 902–919. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.03.009.
30. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Di Bartolomeo R., Eggebrecht H., Evangelou A. 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. // *European Heart Journal*. 2014. № 41(35).
31. Marcaccio C.L., Schermerhorn M.L. Epidemiology of abdominal aortic aneurysms // *Seminars in Vascular Surgery*. 2021. № 1(34). DOI:10.1053/j.semvascsurg.2021.02.004.
32. Eleftheriades J.A., Sang A., Kuzmik G., Hornick M. Guilt by association: paradigm for detecting a silent killer (thoracic aortic aneurysm) // *Open Heart*. 2015. № 1(2). С. e000169. DOI:10.1136/openhrt-2014-000169.
33. Coselli J.S. Mega-aortic surgery: The whole enchilada or divide and conquer // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018. № 2(155). С. 505–506. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.10.021.
34. Safi H.J., Winnerkvist A., Miller C.C., Iliopoulos D.C., Reardon M.J., Espada R., Baldwin J.C. Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair // *Annals of Thoracic Surgery*. 1998. № 4(66). DOI:10.1016/S0003-4975(98)00781-4.
35. Sweeting M.J., Thompson S.G., Brown L.C., Powell J.T. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms // *British Journal of Surgery*. 2012. № 5(99). DOI:10.1002/bjs.8707.
36. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). Под редакцией Бокерия Л.А., Белова Ю.В., Хубулава Г.Г., Скопина И.И. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018. Т. 11 № 1. С. 7-67.
37. Erratum: 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. № 11(128)2013.
38. Poskaite P., Pamminer M., Kranewitter C., Kremser C., Reindl M., Reiter G., Piccini D., Dumfarth J., Henninger B., Tiller C., Holzknacht M., Reinstadler S.J., Klug G., Metzler B., Mayr A. Self-navigated 3D whole-heart MRA for non-enhanced surveillance of thoracic aortic dilation: A comparison to CTA // *Magnetic Resonance Imaging*. 2021. (76). DOI:10.1016/j.mri.2020.12.003.

Раздел 3. Вторичная артериальная гипертензия

Глава 11. Общие положения

Резник Е.В.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Вторичная (симптоматическая) АГ – форма гипертензии с идентифицируемой причиной, которая встречается примерно в 5-10% всех случаев АГ [1]. По данным других источников распространенность этой формы АГ составляет более 20%. Такой разброс статистических данных объясняется трудностью точной диагностики вторичной АГ.

В зависимости от причины выделяют почечные (нефрогенные, среди них ренопаренхиматозную – связанную с патологией паренхимы почек и реноваскулярную – связанную с патологией сосудов почек), эндокринные, гемодинамическую, неврологическую, ятрогенную вторичную АГ (Таблица 1).

Главная задача врача – своевременно заподозрить симптоматическую АГ, уметь проводить ее первичную диагностику, интерпретацию полученных результатов и знать ситуации, в которых пациента с АГ следует направить к соответствующему специалисту и избежать тем самым тяжелых инвалидирующих, а иногда и смертельных осложнений у пациентов.

Показания для диагностики вторичной АГ [1,2,7,11]:

1. Резистентная АГ – АГ, при которой офисное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. на фоне ≥ 3 гипотензивных препаратов в оптимальных дозах, включая диуретик *ИЛИ* офисное АД $< 130/80$ мм рт. ст. на фоне ≥ 4 гипотензивных препаратов *ИЛИ* АГ, при которой АД $> 140/90$ мм рт.ст. на фоне оптимальных доз медикаментозной терапии, включающей ИАПФ/АРА+ББК+тиазидный/тиазодоподобный диуретик *И* неадекватный контроль АД подтвержден СМАД или ДМАД *И* исключены различные причины псевдорезистентной АГ (особенно плохая приверженность к МТ).

2. Внезапное начало АГ

3. АГ в раннем возрасте (< 30 лет)

4. Усугубление/обострение ранее контролируемой АГ

5. Непропорциональное степени АГ поражение органов-мишеней (ПОМ)
6. Злокачественная АГ
7. Впервые выявленная диастолическая АГ у пациентов старшего возраста (≥ 65 лет)
8. Неспровоцированная или чрезмерная гипокалиемия.

Таблица 1

Диагностика вторичной АГ [7,11]

Причины	Распространенность	Клинические проявления	Физикальное обследование	Инструментальная и лабораторная диагностика	Дополнительные/подтверждающие методы исследования
Частые причины					
Заболевания паренхимы почек	1-2%	Инфекция, обструкция мочевыводящих путей; гематурия; никтурия, учащенное мочеиспускание; частый прием анальгетиков; поликистоз почек в анамнезе; повышение уровня креатинина в сыворотке крови; изменения в ОАМ	Увеличение почки при пальпации (поликистоз яичников), бледность кожного покрова	УЗИ почек	Методы обследования для диагностики патологии почек

Рено- васку- лярные заболе- вания	5-34%	Рези- стентная АГ; вне- запное развитие или ухудше- ние те- чения АГ, тя- жело поддаю- щаяся терапии; ОЛЖСН (внезап- ный отек легких); АГ в молодом возрасте, в осо- бенности у жен- щин (фибро- муску- лярная диспла- зия)	При аускуль- тации сердца систолю- диасто- лический шум; шум на др. арте- риях (сонная, бедрен- ная) – при ате- росклеро- зе сосу- дов или фиброму- скуляр- ной дис- плазии.	Дуплексное сканирование почечных сосудов; КТ брюшной полости; маг- нитно- резонансная артериогра- фия почек	Билатеральная селективная почечная ангио- графия
Пер- вичный гипе- ральдо- сте- ронизм	8-20%	Рези- стентная АГ; АГ с гипока- лиемией (как спontan- ной, так и инду- цирован- ной ди- уретика- ми); АГ с судоро- гами или мышеч- ной сла-	Аритмия (на фоне гипока- лиемии), особенно ФП	Гипокалиемия у малого ко- личества больных, аль- достерон и ренин плазмы, отношение альдосте- рон/ренин в стандартных условиях (по- сле коррекции гипокалиемии и отмены АМКР в тече- ние 4-6	Пероральный нагрузочный тест с натрием (контроль уров- ня альдостерона в суточной моче), либо внут- ривенная нагрузка изото- ническим соле- вым раствором в течение 4 часов с оценкой аль- достерона плаз- мы. КТ надпочечни- ков

		бостью; АГ и случайно выявленное обра- зование надпочечни- ков; АГ и обструк- тивное ночное апноэ; АГ и семей- ный анамнез ранней АГ или ОНМК		недель)	Необходимо учитывать воз- можное воздей- ствие лекар- ственных ве- ществ, принима- емых пациентом
Об- струк- тивное ночное апноэ	25-50%	Рези- стентная АГ; храп; прерыви- стый сон; задержка дыхания во время сна; дневная сонли- вость	Ожире- ние; по Шкале Маллам- пати III- IV класс; ночное падение АД	Берлинский опросник качества сна; Шкала сонли- вости Эпвор- та; ночная оксиметрия	Полисомногра- фия
Инду- циро- ванная лекар- ствен- ными препа- ратами и алко- голем	2-4%	Натрий- содер- жащие антаци- ды; ко- феин, никотин, алкоголь, НПВС, перо- ральные контра- цептивы, цикло- порин	Тремор, тахикар- дия, пот- ливость (кокаин, эфедрин, ингиби- торы моно- аминок- сидазы), боль в животе (кокаин)	Анализ мочи на лекар- ствен- ные/наркотич- еские в-ва	Ответ на пре- кращение прие- ма предполагае- мого в-ва

		или такроли- мус; симпа- томиме- тики (деконге- станты, анорек- тики); кокаин, амфита- мин и другие запре- щенные наркоти- ческие средства; психо- тропные препара- ты, сти- мулято- ры эритро- поэза; отмена клонин- дина; травы (эфедра, Ma Huang)			
--	--	---	--	--	--

Нечастые причины					
Феохромоцитоматопараганглиома	0,1 - 0,6 %	Резистентная АГ; гипертонические кризы/кризовое течение АГ; лабильность АД; триада симптомов: головная боль, потливость; сердцебиение; бледность, семейный анамнез, образование надпочечников	Ортостатическая гипертензия; стигмы кожи при нейрофиброматозе (кофе с молоком пятна)	Повышение уровня метанефрина в суточной моче или повышение уровня метанефрина в плазме	КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза
Синдром Кушинга (Гиперкортицизм)	<0,1 %	Быстрое увеличение массы тела, центральный тип ожирения; мышечная слабость (проксимальные группы мышц); депрессия; гипергликемия/диабет, длительное применение стероидов.	Центральное ожирение, «лунообразное» лицо, гирсутизм, жировые отложения на шее и надключичной области («бычий горб»), полосы растяжения на коже –стрии	Дексаметазоновая проба (ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона) и/или кортизол слюны в 23:00-00:00 и/или суточная экскреция свободного кортизола с мочой – исключить прием глюкокортикоидов!	Анализ суточной мочи на свободный кортизол
Гипотиреоз	<1 %	Сухая кожа, непереносимость холода, хриплость голо-	Медленные движения, снижение	Гормоны щитовидной железы (сво-	

		са, запоры, увеличение массы тела	рефлексов; холодная, грубая кожа, зоб, отек вокруг глаз (периорбитальной области)	бодный Т4, свободный Т3), гипофиза – ТТГ	
Гипертиреоз	<1 %	Теплая, влажная кожа; непереносимость жары; вспыльчивость/эмоциональность; бессонница; диарея; снижение веса; мышечная слабость; тремор	Теплая влажная кожа, мелкий тремор при вытянутых руках	Гормоны щитовидной железы (свободный Т4, свободный Т3), гипофиза – ТТГ	Проба с радиоактивным йодом
Коарктация аорты	0,1 %	Молодые пациенты с АГ (моложе 30 лет)	АД выше на верхних конечностях чем на нижних; отсутствие/ослабление пульса на нижних конечностях, шум при аускультации в области спины, живота	ЭХО-КГ	КТ грудной и брюшной полостей, магнитно-резонансная артериография
Первичный гиперпаратиреоз	<1 %	Гиперкальцемия		Уровень кальция в сыворотке крови	Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови
Врожденная гиперплазия надпочечников	Редко	АГ и гипокальцемия; вирилизация – недоразвитие	Признаки вирилизации	АГ и гипокальцемия с низ-	11 бета гидроксилаза; повышение

		мускулатуры у мужчин (дефицит 11 бета гидроксилазы) и первичная аменорея у женщин (Недостаточность 17альфа-гидроксилазы);		ким/нормальным содержанием альдостерона и ренина	дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола и прогестерона. Снижение уровня андрогенов и эстрогенов. Повышение дезоксикортикостерона и кортикостерона.
Псевдогиперальдостеронизм	Редко	Раннее начало АГ, резистентная АГ, гипогиперкалиемия	Нарушения ритма сердца (аритмии)	Низкий уровень альдостерона и ренина	Генетический анализ, выявление метаболитов кортизола в моче
Акромегалия	Редко	увеличение в размерах кистей и стоп, изменения черепа, головные боли, нарушение зрения, сахарный диабет	увеличение в размерах кистей и стоп, изменения черепа, укрупнение надбровных дуг	Повышение уровня соматотропного гормона $\geq 1 \text{ нг/мл}$ при проведении нагрузочной пробы с глюкозой (глюкозотолерантного теста)	Гиперсекреция инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1), МРТ гипофиза

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ДМАД – домашнее мониторирование АД

ИАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину

ИРФ-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАМ – общий анализ мочи

ОЛЖСН – острая левожелудочковая сердечная недостаточность

ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения

ПОМ – поражение органов-мишеней

СМАД – суточное мониторирование АД

ФП – фибрилляция предсердий

Контрольные вопросы

1. Сформулируйте критерии резистентной артериальной гипертензии

Тест №11

Укажите наиболее частые причины вторичной артериальной гипертензии

- А. Реноваскулярные заболевания, гиперальдостеронизм, обструктивное ночное апноэ
- Б. Феохромоцитома, синдром Кушинга, заболевания щитовидной железы
- В. Пролапс митрального клапана, коарктация аорты, миксома левого предсердия
- Г. Гипергликемия, гиперкальциемия, гиперурикемия

Глава 12. Вторичная ренопаренхиматозная артериальная гипертензия

Резник Е.В., Глазунова С.И., Воздеева А.С.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия – разновидность вторичной почечной (нефрогенной) АГ, вызванная врожденным или приобретенным заболеванием паренхимы почек.

Эпидемиология

Ренопаренхиматозная АГ – наиболее частая причина вторичной АГ, она составляет 4–5% от всех случаев АГ. У лиц с хроническими

заболеваниями почек АГ регистрируется в среднем в 60% случаев и зависит от характера патологии почек, достигая 70-85% при диабетической нефропатии, 60-70% при гломерулонефритах, 20-35% при хронических тубулоинтерстициальных нефритах [1,2].

По данным современных исследований, у 20-50% пациентов с хронической почечной патологией ренопаренхиматозная АГ характеризуется рефрактерным и/или злокачественным течением [3], что приводит к возрастанию вероятности развития сосудистых катастроф (стенокардии, острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения и др.) почти в 3 раза [4], при этом значительно снижая показатели выживаемости больных [5].

Этиология ренопаренхиматозной АГ:

- первичный и вторичный гломерулонефрит (в т.ч. при системной красной волчанке, системных васкулитах, синдроме Шегрена),
- хронический пиелонефрит,
- токсический нефрит (включая лекарственную нефропатию),
- поликистоз почек,
- диабетическая нефропатия,
- метаболические нефропатии (уратная, гиперкальциемическая, оксалатная и т.п.),
- опухоль почки,
- травма почки,
- гипоплазия почки,
- туберкулез почки (редко).

Патогенез

Ведущую роль в патогенезе ренопаренхиматозной АГ играет нарушение регуляции прессорных и депрессорных вазоактивных гормонов, прежде всего – гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящая к вазоконстрикции, задержке натрия в организме и объемной перегрузке сердечно-сосудистой системы [6]. Кроме того, к подавлению механизма прессорного натрийуреза и формированию объемзависимой, солечувствительной АГ часто приводит снижение количества функционирующих нефронов за счет первичного патологического процесса. Также избыточная активность центральных структур симпатической нервной системы, ведущая к увеличению симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, рассматривается в качестве одной из основных причин АГ при хронической болезни почек (ХБП). Одновременно в самих почках под влиянием длительной гиперактивности симпатической нервной системы нарушается гломерулярная гемодинамика, что

приводит к склеротическому повреждению и поддержке избыточной реабсорбции натрия [6].

Кроме того, значительное влияние оказывает применение лекарственных препаратов, вызывающих поражение почек: эритропоэтин, циклоспорин, глюкокортикостероиды (ГКС), витамин D, симпатомиметические агенты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1].

Особенности клинической картины и диагностики.

Клинические проявления ренопаренхиматозной АГ неспецифичны и схожи с таковыми при эссенциальной АГ (ГБ). Поскольку основным направлением в лечении ренальной гипертензии является терапия основного заболевания, чрезвычайно важно диагностировать вторичный характер АГ на ранних стадиях (до развития необратимых функциональных и морфологических изменений тканей почки).

Основания для подозрения ренопаренхиматозной АГ следующие:

- молодой (15–35 лет) возраст возникновения АГ;
- высокий уровень АГ, «злокачественная гипертензия»;
- резистентность к комбинированной гипотензивной терапии;
- наличие в анамнезе заболеваний почек (особенно в детстве);
- преимущественное повышение диастолического АД;
- отягощенная наследственность по вторичным формам АГ.

Для подбора адекватной терапии важно подтверждение взаимосвязи заболевания, спровоцировавшего развитие ХБП, с АГ. В последние годы одна из классификаций ХБП представляет собой разделение на диабетическую и недиабетическую нефропатию.

Диабетическая нефропатия – общее понятие, объединяющее различные варианты поражения почек при сахарном диабете, в том числе гломерулосклероз, инфекцию мочевых путей с пиелонефритом и папиллярным некрозом, а также атеросклеротический нефроангиосклероз, приводящие к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки) [7]. Тщательный контроль АД при данных нарушениях не менее важен, чем контроль уровня глюкозы крови, т.к. процент развития сосудистых катастроф у больных с СД, не достигших целевых значений АД, крайне высок. По результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД), выявляется отсутствие нормального физиологического снижения АД в ночное время, а также при прогрессировании СД с формированием характерного осложнения, связанного с дисрегуляцией сосудистого тонуса (ав-

тономной полинейропатией), которое проявляется ортостатической гипотонией, сопровождающейся общей слабостью, головокружением, обмороками. Характерным проявлением диабетической нефропатии (особенно на поздних стадиях СД) является рефрактерное течение АГ. Только у 30–50% пациентов применение адекватной комбинированной антигипертензивной терапии приводит к достижению целевых уровней АД [1].

Среди недиабетических нефропатий *хронический гломерулонефрит* чаще, чем другие заболевания почек приводит к развитию АГ [1,2]. Наиболее характерно наличие синдрома вторичной АГ для форм гломерулонефритов, сопровождающихся максимально активным иммунным воспалением и выраженными склеротическими изменениями: в 97% случаев – при мезангиокапиллярном и в 84% – диффузном фибропластическом гломерулонефрите. При выявлении у пациента АГ в молодом возрасте, изменения лабораторных показателей (альбинурия, эритроцитурия), наличия в анамнезе острого гломерулонефрита или нефропатии беременных целесообразно провести дообследование для исключения гломерулонефрита как основного этиологического фактора развития АГ. УЗИ и компьютерная томография (КТ) позволяют обнаружить характерное для хронического гломерулонефрита двустороннее, симметричное, равномерное поражение обеих почек. Для подтверждения диагноза хронического гломерулонефрита рекомендуется биопсия почек.

Хронический пиелонефрит сопровождается синдромом АГ чаще при двустороннем воспалительном процессе, но может обнаруживаться и при одностороннем поражении (как правило, на стадии сморщивания пораженной почки). Возникновению АГ способствует развитие почечной ишемии в результате возрастающего склеротического процесса в межуточной ткани, сопровождающегося склерозом сосудов и нарушением внутривисочечной гемодинамики. У большинства пациентов с хроническим пиелонефритом АГ возникает в молодом (до 40 лет) возрасте. При данной патологии злокачественное и/или рефрактерное к терапии течение АГ менее характерно. Поскольку вне обострения хронический пиелонефрит часто протекает бессимптомно, лишь целенаправленный расспрос больных позволяет обнаружить такие признаки, как периоды субфебрилитета, боли в поясничной области, расстройства мочеотделения (полиурия, никтурия) и мочеиспускания (дизурия, поллакиурия) [1]. Нередко единственными проявлениями хронического пиелонефрита наряду с АГ могут быть изолированный мочевои синдром (лейкоцитурия разной степени, бактериурия, протеинурия, чаще

не превышающая 1 г/сут), анемия. Инструментальная диагностика хронического пиелонефрита включает проведение УЗИ/КТ почек, при котором выявляют расширение и деформацию чашечно-лоханочной системы, уменьшение толщины паренхимы почек на полюсах, акустическую неоднородность почечной паренхимы, неровность контура почек.

Синдром АГ может быть одним из первых проявлений *уратной нефропатии*. Прогрессированию АГ способствуют уратные кризы, провоцируемые погрешностями в диете (красное мясо, бобовые, шпинат), злоупотребление алкоголем, особенно в сочетании с дегидратацией (жаркий климат, посещение сауны, интенсивная физическая нагрузка), травма (в том числе хирургическая), прием лекарственных средств (главным образом, диуретиков, цитостатиков), острые инфекционные процессы, стресс [1]. В межкризовый период АД может нормализоваться. При формировании стойкого повышения концентрации мочевой кислоты в крови цифры АД также стабилизируются на высоком уровне. Диагностика уратной нефропатии основывается на данных анамнеза (наследственная предрасположенность к нарушению метаболизма мочевой кислоты, поражение суставов, тофусы), клинических проявлениях метаболического синдрома, а также сердечно-сосудистых осложнений, особенно возникших в молодом возрасте. При УЗИ почек у таких пациентов в 25% случаев выявляется нефролитиаз, нередко сочетающийся с кистозными изменениями почек. Следует помнить, что уратные камни рентгенонегативны и не визуализируются с помощью рентгеновских методов.

Анальгетическая нефропатия развивается на фоне приема НПВП и ненаркотических анальгетиков и представляет собой вариант хронического тубулоинтерстициального нефрита с последующим развитием некроза почечных сосочков, что в большинстве случаев приводит к АГ [1]. На сегодняшний день не установлено четких сроков приема НПВС и конкретных дозировок препаратов, после которых развивается хроническое поражение почек. Особое значение имеет комбинация указанных препаратов с кофеином и кодеином, что приводит к формированию психической зависимости пациента от этих лекарств [8]. Несмотря на возможность эффективной профилактики анальгетической нефропатии, в связи с тем, что данное патологическое состояние зачастую диагностируется несвоевременно (некорректно собранный анамнез, неспецифичность основных симптомов), у пациентов развивается ХБП, а эффективность терапии существенно снижается [9]. Развитие анальгетической нефропатии более характерно для жен-

щин среднего возраста (40–60 лет), может быть частью анальгетического синдрома (анемия, НПВС-гастропатия, сердечно-сосудистые и нервно-психическими расстройства). Формирование данного синдрома обусловлено блокадой синтеза почечных простагландинов посредством супрессии вазодилатации за счет ингибирования анальгетиками циклооксигеназы, что приводит к снижению интенсивности кровотока, хронической ишемии, активации провоспалительных и фиброгенных хемокинов и факторов роста. Наиболее характерными лабораторными признаками является снижение относительной плотности мочи, абактериальная лейкоцитурия, бессимптомная бактериурия. Появление протеинурии следует расценивать как неблагоприятный прогностический признак развития ХБП [9]. Наличие анальгетической нефропатии подтверждается результатами УЗИ и КТ почек без контрастирования, устанавливающими уменьшение размеров почек, волнистость контуров [1], кальцификацию почечных сосочков, бугристые контуры, определяемые как по меньшей мере 3 вдавленности на фоне нормального контура почки, папиллярная кальцификация [10].

К числу заболеваний, которые вносят существенный вклад в развитие ренопаренхиматозной АГ, относят *поликистозную болезнь почек*. Это наследственное заболевание приводит к замещению паренхимы почек большим количеством различных по величине кист. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек является наследственным системным заболеванием, при котором поражение почек сочетается с сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными и неврологическими проявлениями. АГ наблюдается в среднем в 60% случаев и обнаруживается еще на ранних стадиях заболевания при сохраненной функции почек; по мере прогрессирования и развития терминальной почечной недостаточности АГ обнаруживается во всех случаях этого заболевания. Многочисленные кисты разной величины сдавливают внутривисцеральные сосуды, что приводит к локальной ишемии почек, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и способствует развитию АГ. Поликистозная болезнь почек, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, встречается значительно реже. Болезнь возникает еще в младенчестве, тогда же развиваются АГ, почечная и дыхательная недостаточность.

Лечение

Основная концепция лечения АГ при хронических заболеваниях почек – сочетание гипотензивной терапии и патогенетической терапии основного заболевания. Многочисленные исследования подтвердили наличие прямой взаимосвязи между АГ и прогрессированием ХБП

[11]. В связи с этим при ведении больных с ренопаренхиматозной АГ следует стремиться к достижению целевых уровней АД, несмотря на временное снижение экскреторной функции почек. Данная тактика рассчитана на устранение системной АГ и уменьшение внутриклубочковой гипертензии, что предполагает дальнейшее улучшение почечных функций. Целевой уровень САД для пациентов с АГ и ХБП 130-139 мм рт. ст. [12], ДАД – менее 80 мм рт. ст. [13]

Немедикаментозная терапия

Сохраняют свое значение рекомендации, касающиеся лечения АГ в целом [11]:

- нормализация режима труда и отдыха;
- отказ от курения;
- при наличии ожирения – снижение массы тела (целевые значения – индекс массы тела (ИМТ) в пределах 20–25 кг/м²; окружности талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин);
- повышение физической активности (не менее 30 минут аэробной нагрузки умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю);
- соблюдение диеты с ограничением соли до 5 г/сут (исключение составляют пациенты с подтвержденной гиповолемией и/или повышенной экскрецией натрия с мочой, в данной ситуации ограничения потребление соли не требуется);
- уменьшение употребления алкоголя (до менее 14 единиц в неделю для мужчин, менее 8 единиц в неделю для женщин, где 1 единица – это 10 мл или 8 г чистого спирта, что соответствует 125 мл вина или 250 мл пива) и избегать хронического злоупотребления алкоголем;
- по возможности – отмена лекарственных средств, способствующих повышению АД.

Медикаментозная терапия

– *Ингибиторы АПФ, БРА и АРНИ*— препараты выбора при ренопаренхиматозной АГ, поскольку, уменьшая констрикцию приносящих и, главным образом, выносящих артериол почечного клубочка и внутриклубочковое давление, они улучшают почечную гемодинамику. Также препараты данных групп обладают выраженными антипротеинурическими и нефропротективными свойствами, основанными на замедлении склерозирующего действия ангиотензина (вызывают блокаду пролиферации мезангиальных клеток, продукции ими коллагена и эпидермального фактора роста почечных канальцев). Следует отметить, что данный эффект более выражен при соблюдении пациентом низкосолевой диеты. Перед началом терапии целесообразно оценить исходное значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и концентра-

ции калия в крови. После начала лечения иАПФ/БРА/АРНИ, либо в случае повышения дозы препаратов этих групп у пациентов со сниженной СКФ проводится мониторинг с временными промежутками, зависящими от исходного значения [1,11]. В настоящее время комбинация двух блокаторов РААС (за исключением комбинации блокатора РААС с антагонистом минералокортикоидных рецепторов) не рекомендована для рутинного назначения (несмотря на более выраженный антипротеинурический эффект по сравнению с монотерапией, существует более высокий риск развития острого почечного повреждения и прогрессирующей гиперкалиемии, особенно в группе пожилых пациентов) [14]. Абсолютным противопоказанием является назначение этих групп препаратов при двухстороннем стенозе почечных артерий или стенозе единственной почечной артерии. Поэтому перед назначением иАПФ/БРА/АРНИ пациентам с патологией почек нужно убедиться в отсутствии противопоказаний к данным группам препаратов.

– *Тиазидные диуретики* – достаточно эффективны до 3б стадии ХБП (СКФ по формуле $СКД-EPI - 30-44 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$). Для более поздних стадий ХБП целесообразно использовать петлевые диуретики. Калийсберегающие диуретики для коррекции АГ использовать нецелесообразно, поскольку они способствуют усугублению гиперкалиемии, в той или иной степени отмечаемой при хронических заболеваниях почек. Антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон противопоказан при $СКФ < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, эплеренон $< 50 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

– *Блокаторы кальциевых каналов* улучшают почечный кровоток и стимулируют натрийурез, а также уменьшают внутривисцеральную гипертензию (данный эффект характерен для недигидропиридиновой группы). Стоит отметить нефропротективные свойства всех блокаторов кальциевых каналов. Препараты данной группы рекомендовано назначать совместно с ингибитором АПФ (данная комбинация продемонстрировала большую эффективность в предотвращении повышения креатинина сыворотки крови в сравнении со схемой ингибитор АПФ + тиазидный диуретик, однако уступала последним в отношении предотвращения протеинурии) [15].

– Бета-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы, альфа-бета адреноблокаторы также могут использоваться при тяжелой АГ в качестве препаратов 3–4 ряда.

Как правило, для достижения целевых значений АД при ренопаренхиматозной АГ требуется комбинированная терапия.

Список сокращений

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АРНИ – антагонисты рецепторов ангиотензина и неприлизина

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое АД

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое АД

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ХБП – хроническая болезнь почек

Контрольные вопросы

1. Перечислите перечень заболеваний и патологических состояний почек, связанных с развитием ренопаренхиматозной АГ
2. Назовите признаки, указывающие на возможное ренопаренхиматозное происхождение АГ
3. Опишите характерные особенности АГ на фоне диабетической нефропатии

Тест № 12

Выберите верное утверждение в отношении ренопаренхиматозной АГ

А. Ренопаренхиматозная АГ неизбежно развивается у всех пациентов с патологией почечной паренхимы, однако в большинстве случаев протекает доброкачественно

Б. АГ, развившаяся на фоне уратной нефропатии, характеризуется кризовым течением, с резкими повышениями уровня АД на фоне подагрических приступов

В. У пациентов с хроническим гломерулонефритом формирование АГ наиболее часто отмечается при мезангиокапиллярном и фибропластическом вариантах заболевания

Г. Развитие АГ на фоне анальгетической нефропатии обусловлено присоединением вторичного идиосинкразического гломерулонефрита

Список литературы

1. Чихладзе Н.М. Артериальная гипертония и почки /Н.М.Чихладзе, И.Е.Чазова// Consilium Medicum – 2015 – Т.17. №10 – С.8–12.

2. Клинические рекомендации “Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек” /разработчики – Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России// год утверждения – 2014
3. Campese V.M., Mitra N., Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? //Kidney Int 2006;69(6):967–73.
4. Pierdomenico S.D., Lappena D., Di Tommaso R. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension //Blood Pres.Monit.2006.,11(6);303-307.
5. Pierdomenico S.D., Lappena D., Di Tommaso R. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension //Blood Pres.Monit.2006.,11(6);303-307.
6. Кузьмин О.Б. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии / О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, Н.В.Бучнева// Нефрология – 2008 – Том 12. №2 – С.39-46
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярэк-Мартынова [и др.]; рецензенты – Е.М. Шилов, Н.А. Петунина// – Москва, 2014г.
8. Lanas A., Benito P., Alonso J., Hernández-Cruz B., Barón-Esquivias G., Perez-Aísa Á., Calvet X., García-Llorente J. F., Gobbo M., Gonzalez-Juanatey J. R. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). //Reumatol. Clin. 2014;10(2): 68–84
9. Поселюгина О. Б. Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему /О.Б.Поселюгина// Кубанский научный медицинский вестник – 2019 – Т.26. №2 – С.191–201.
10. Analgesic Nephropathy (by Frank O'Brien, MD, Washington University in St. Louis), last full review/revision Mar 2022| content last modified Mar 2022// MSD MANUAL Professional version/
<https://www.msdmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/tubulointerstitial-diseases/analgesic-nephropathy> (дата обращения 06.05.2022)
11. Клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых” /разработчик – Российское кардиологическое общество// год утверждения – 2020
12. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases – vol 100 | issue 4S | october 2021 – chapter 1: S98
13. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice – P.82
14. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио– и нефропротекции /разработчики – Комитет экспертов Российского кардиологического общества, Научного общества нефрологов России, Российской ассоциацией эндокринологов,

Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского научного медицинского общества терапевтов// Российский кардиологический журнал – 2014 – №8 (112) – С.7–37

15. Bakris G.L., Serradell P.A., Weir M.R., et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomized controlled trial. //Lancet 2010;375: 1173–81

Глава 13. Вторичная реноваскулярная артериальная гипертензия.

Резник Е.В., Шаркова Н.Е.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Реноваскулярная болезнь вызывается прогрессирующей окклюзионной болезнью почечной артерии, проявляющейся множеством клинических вариантов, начиная от реноваскулярной гипертензии и заканчивая ишемической нефропатией с исходом в хроническую болезнь почек.

Этиология реноваскулярной АГ

Реноваскулярная гипертензия (РВГ) является одной из наиболее частых причин вторичной артериальной гипертензии (АГ). Исследования показывают, что на долю РВГ приходится до 75% от всех случаев вторичной АГ [1]. РВГ встречается среди всех возрастных групп. Среди людей старше 65 лет преобладает РВГ вследствие атеросклероза почечных артерий. У молодых женщин чаще встречается фибромускулярная дисплазия почечных артерий, частота которой составляет 10% от всех видов РВГ и 5,8 % всех вторичных АГ [2]. Однако этими патологиями весь спектр РВГ не ограничивается (таблица 1).

Таблица 1

Причины реноваскулярной болезни

• Одно/двусторонний стеноз почечной артерии
• Фибромускулярная дисплазия
• Сегментарная окклюзия почечной артерии (посттравматическая, радиационная, вследствие тромба)
• Внешняя компрессия почечной артерии (опухолью)
• Атероземболическая болезнь

• Системный васкулит (узелковый полиартериит, артериит Такаясу, болезнь Ка- васаки, среднеаортальный синдром)
• Артериовенозная фистула (врожденная, травматическая)
• Диссекция почечной артерии
• Сосудистая окклюзия из-за эндоваскулярного стент-графта
• Нейрофиброматоз I типа (болезнь фон Реклингхаузена)

Патофизиология реноваскулярной АГ

В основу понимания механизма развития реноваскулярной гипертензии легли две классические экспериментальные модели на собаках, созданные Г. Голблаттом в 1934 г: 2 почки-1 клипса и 1 почка-1 клипса [3,4].

Ведущий патофизиологический механизм, лежащий в основе РВГ, включает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и зависит от наличия или отсутствия контралатеральной почки. Односторонняя ишемия почек инициирует гиперсекрецию ренина, что ускоряет превращение ангиотензина I в ангиотензин II и увеличивает выброс альдостерона надпочечниками. Результатом является выраженная ангиотензин-опосредованная вазоконстрикция и альдостерон-индуцированная задержка натрия и воды. В модели с двумя почками и одной клипсой, где артерия одной почки клипирована, а другая почка нормально функционирует, по мере повышения артериального давления (АД) пропорционально растет экскреция натрия контралатеральной почкой и не происходит задержки жидкости и, следовательно, перегрузки объемом. В условиях единственной почки (экспериментально, модель с одной почкой и одной клипсой) нарушается транспортировка натрия и воды, возникает их задержка и возникает объем-опосредованная АГ.

При одностороннем стенозе почечной артерии продукция ренина повышена в ишемизированной почке, но подавлена в неповрежденной нестенозированной почке. Следовательно, когда присутствуют две почки с односторонним стенозом (модель двух почек с одной клипсой), гиперренинемия сохраняется, а артериальное давление остается повышенным из-за вызванной ангиотензином II вазоконстрикции. Единственная почка, ишемизированная в результате стеноза, не может достичь гипертензивного нитриуреза, необходимого для борьбы с индуцированной альдостероном задержкой натрия и воды. Возникающее в результате увеличение объема способствует повышению АД, а также подавляет выработку ренина стенозированной почкой.

Развитие (эволюция) РВГ последовательно проходит три стадии:

- Ренин-ангиотензин-зависимая стадия
- Стадия удержания соли
- Ренин-ангиотензин-независимая фаза

На первой стадии немедленное повышение АД является прямым следствием гиперренинемии. В течение нескольких дней или недель АД остается повышенным, но длительность гиперренинемии зависят от наличия и функции контралатеральной почки. Таким образом, механизм возникновения АГ у пациентов с реноваскулярным заболеванием меняется с течением времени и зависит от состояния баланса натрия. Когда контралатеральная почка функционирует, объемного увеличения не происходит, а уровень ренина остается высоким. Две почки находятся в оппозиции; стенозированная почка жадно удерживает натрий и вырабатывает избыток ренина в ответ на почечную ишемию, в то время как нестенозированная почка выделяет натрий и воду для поддержания эуволемии, а продукция ренина снижается. Конечным результатом является системная АГ, опосредованная как ренином, так и ангиотензином.

Во второй фазе, при ишемии единственной почки, задержка натрия и воды вместе с вазопрессорным действием ангиотензина II способствуют поддержанию почечного перфузионного давления. Стимул к выработке ренина подавляется, и уровень ренина падает. АГ становится менее зависимой от ангиотензина II и возникает преимущественно в результате увеличения объема. Таким образом, перфузионное давление восстанавливается за счет системной АГ и объемной перегрузки [5].

Если кровоток восстанавливается во время этих первых двух фаз и восстанавливается почечная перфузия, АД вскоре возвращается к нормальному уровню. Если почечная гипоперфузия сохраняется и достигается третья фаза, восстановление почечного кровотока может не привести к нормализации АД, предположительно из-за вторичного необратимого поражения сосудов или почечной паренхимы.

На третьей стадии АГ часто носит непрекращающийся характер и сохраняется после устранения стеноза, и вероятно, обусловлена развитием ишемической нефропатии в одной или обеих почках [6].

Как уже было сказано выше, РВГ обусловлена снижением перфузии кровотока в почках. Однако, незначительный гемодинамический стеноз может не иметь клинического значения. В экспериментальных исследованиях показано, что при окклюзии просвета менее чем на 60%

АГ не развивается [7]. Предполагается, что порог гемодинамических эффектов развивается при окклюзии просвета 75–85% [8].

Особенности РВГ при различных заболеваниях

У взрослых мужчин и женщин реноваскулярная болезнь может появляться в разном возрасте. У пожилых мужчин наиболее частой формой РВГ является атеросклероз почечных артерий. Системный атеросклероз представляет собой полиорганный патологический процесс с множеством проявлений, обычно пропорциональных тяжести сосудистой окклюзии. Атеросклероз поражает в основном проксимальную треть главной почечной артерии и часто вовлекает обе почки.

Фибромускулярная дисплазия (ФМД) поражает дистальные две трети и ветви почечных артерий, что приводит к раннему развитию АГ. Заболевание чаще всего встречается у молодых женщин в возрасте от 15 до 55 лет. ФМД – гетерогенная группа неатеросклеротических невоспалительных заболеваний, поражающих интиму или фиброзные слои артериальной стенки. Заболевание может поражать любой сосудистый бассейн, но чаще всего, в 65–70% поражаются почечные и церебральные артерии [9]. ФМД включает фиброзную или мышечную гипертрофию средней оболочки сосудов с фиброзной гиперплазией интимы. Процесс может варьировать от легкого сужения до полной окклюзии сосуда. ФМД может быть мультифокальной или унифокальной. Мультифокальная ФМД, являющаяся более распространенной формой у взрослых, имеет рентгенологический вид так называемой «нити четок», в то время как унифокальная ФМД выглядит как циркулярный стеноз [10]. ФМД редко вызывает серьезное нарушение функции почек, хотя у курильщиков некоторое прогрессирование может наблюдаться, например, при диссекции артерии [11].

Среднеаортальный синдром – редкое заболевание генез, которого в настоящее время достаточно изучен, характеризующиеся прогрессирующим сужением дистальной части грудной или брюшной аорты, страдают которым преимущественно дети и подростки. При среднеаортальном синдроме поражение сосудов распространяется за пределы почечной артерии. Присутствует сужение аорты, часто простирающееся от отверстия аорты в диафрагме до нижней брыжеечной артерии. Обычно вовлекаются одна или обе почечные артерии, также могут быть сужены чревная артерия и верхняя брыжеечная артерии. Среднеаортальный синдром может привести к полной окклюзии почечной артерии. Стеноз почечной артерии обычно двусторонний [12].

При нейрофиброматозе 1 типа встречаемость АГ составляет до 18%, при этом необходимо отметить, что по данным ангиографии ча-

стота бессимптомных поражений достигает 60%. Характер стеноза у этих больных сходен с картиной при ФМД. Однако также могут вовлекаться внутривисцеральные артерии и артериолы. Нейрофиброматоз обычно поражает обе почечные артерии [13].

Клиническая картина

У многих пациентов РВГ может протекать бессимптомно, повышение АД может быть обнаружено лишь случайно. Когда симптомы присутствуют, они часто неспецифичны и связаны с поражением органов-мишеней.

Неврологические проявления могут включать головную боль, изменение психоэмоционального состояния (повышенные возбудимость и раздражительность), нарушения зрения, рвоту, судороги, кому, энцефалопатию. Также могут развиваться симптомы и признаки хронической сердечной недостаточности (например, общая слабость, отеки нижних конечностей к вечеру и одышка). Для ФМД где в большом проценте случаев поражение почечных артерий сочетается с цереброваскулярными изменениями, характерны головная боль, пульсирующий шум в ушах и боль в шее. Могут возникать и другие проявления, указывающие на ишемию головного мозга, в том числе амавроз фу-гакс, синдром Горнера и, как отмечалось выше, транзиторная ишемическая атака или инсульт. Обычно они вызваны стенозом, разрывом аневризмы, расслоением или церебральной тромбоэмболией [14].

Существуют различные клинические данные, которые увеличивают вероятность того, что гипертензия, по крайней мере частично, связана с реноваскулярным заболеванием.

Клинические факторы, позволяющие заподозрить РВГ, включают следующие:

- Дебют АД у пациентов моложе 30 лет без факторов риска
- Тяжелая или резистентная АД, несмотря на адекватно дозированную комбинированную (>3 препаратов) антигипертензивную терапию.
- Внезапное начало тяжелой АД (АД более 160/100 мм рт.ст. у пациентов старше 55 лет)
- Резкое повышение АД по сравнению с ранее стабильным исходным уровнем у пациентов с ранее хорошо контролируемой эссен-

циальной АГ, также у пациентов с установленным стенозом почечной артерии

- Неблагоприятный семейный анамнез по АГ
- Острое устойчивое повышение уровня креатинина сыворотки крови на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на 30% и более
- Симптомы атеросклероза другой локализации, при наличии умеренно-тяжелой АГ, особенно у пациентов старше 50 лет
- Рецидивирующий отек легких на фоне умеренной и тяжелой АГ
- Умеренная или тяжелая АГ у пациента с необъяснимой атрофией почек, значительной асимметрией почек (разница > 1,5 см) или диффузным атеросклерозом

Физикальные данные

– Рецидивирующий внезапный отек легких или необъяснимые эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности.

– Изменения глазного дна (ретинопатия и кровоизлияния в сетчатку) на ранних стадиях АГ

– Абдоминальный шум в проекции почечных артерий можно услышать у 46% пациентов с РВГ.

У пациентов с опухолями, сдавливающими почечные сосуды, может пальпироваться образование в брюшной полости в области почки.

Пятна цвета кофе с молоком являются классическими проявлениями нейрофиброматоза. У пациентов с нейрофиброматозом также могут быть макроцефалия, кожные нейрофибромы и подмышечные веснушки.

Диагностика РВГ

Золотым стандартом диагностики стеноза почечной артерии является почечная артериография. Тем не менее, для целей тестирования более предпочтительными являются:

- Дуплексная доплерография почечных сосудов
- Компьютерная томографическая ангиография (КТА)
- Магнитно-резонансная ангиография (МРА)

Дуплексная доплерография – является основным скрининговым тестом. Преимущества дуплексного УЗИ включают отсутствие лучевой нагрузки, высокую чувствительность и специфичность, низкую стоимость и возможность повторения без риска или дискомфорта для пациента. К недостаткам относят времяемкость, зависимость от квалификации исполнителя и технические сложности проведения у пациентов с ожирением. Дуплексное УЗИ позволяет обнаружить как одностороннее, так и двустороннее поражение. Стеноз обнаруживается при сравнении систолической скорости кровотока в почечной артерии со скоростью кровотока в аорте. Пиковая систолическая скорость в нормальных почечных артериях составляет в среднем $120 \text{ см/с} \pm 12$, при этом средняя пиковая систолическая скорость в аорте составляет $60 \text{ м/с} \pm 15$. Обе скорости уменьшаются с возрастом. При дуплексной доплерографии пиковая систолическая скорость выше 200 см/сек свидетельствует о стенозе более 60%, хотя некоторые исследования показывают, что гемодинамически более важным порогом является пиковая систолическая скорость выше 300 см/сек [15].

Спиральная компьютерная томография (КТ) почек с внутривенным введением контрастного вещества является высокоточным неинвазивным диагностическим тестом для визуализации реноваскулярных заболеваний, вызванных атеросклерозом и обеспечивает чувствительность до 96% и специфичность до 97%, соответственно [16].

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) почечных артерий обеспечивает превосходную визуализацию сосудов. Исследование применяется в качестве «золотого стандарта» для выявления стеноза основных почечных артерий, поскольку характеризуется 100%-ной чувствительностью и 96%-ной специфичностью. Необходимо учитывать, что при выполнении МРА с усилением, у пациентов со снижен-

ной функцией почек при введении гадолиния может развиваться нефрогенный системный фиброз, что несколько ограничивает применение метода у этой группы больных.

Неинвазивная визуализация менее надежна при ФМД. Здесь чувствительность МР- и КТ-ангиографии падает до 22–28% [2,16]. Риск ложноотрицательного результата гораздо выше у пациентов со стенозирующими поражениями, затрагивающими внутрпочечную часть почечной артерии. Поражение именно дистальных сегментов артерий наиболее часто встречается у пациентов с фибромышечной дисплазией.

При КТ- и МР-ангиографии стеноз более 75 % в одной или обеих почечных артериях или стеноз 50 % с постстенотической дилатацией позволяет предположить, что у пациента может быть РВГ [16].

Существуют и другие неинвазивные тесты, такие как определение активности ренина периферической плазмы, стимулированная активность ренина и ренография с каптоприлом, однако применение их в настоящее время ограничено из-за их низкой чувствительности и специфичности [17].

Активность ренина плазмы (АРП) повышена лишь у 50–80% пациентов с РВГ [18]. АРП может быть подавлена высоким потреблением натрия с пищей, двусторонним поражением почечных артерий, различными антигипертензивными препаратами. Диагностическая ценность определения АРП может быть увеличена путем ее измерения через час после введения 25–50 мг каптоприла, быстродействующего ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [18]. Пациенты со стенозом почечной артерии имеют более значимое увеличение АРП по сравнению со здоровыми людьми, из-за устранения нормального подавляющего эффекта высоких уровней ангиотензина II на секрецию ренина в стенозированной почке.

Ренография с каптоприлом – радионуклидная визуализация - функциональный тест, позволяющий сравнить кровоток и фильтрацию между двумя почками. Маркеры клубочковой фильтрации, такие как ДТРА, или соединения, которые секретируются проксимальными канальцами (гиппурат и МАГ3), используются в качестве радионуклидов в ренографии. Частота ложноотрицательных результатов нестимулированного сканирования почек составляет от 20 до 25 %, и поэтому их эффективность в качестве диагностического теста на реноваскулярные заболевания ограничена [19]. Прогностическая ценность радиоизотоп-

ного сканирования может быть увеличена путем перорального приема каптоприла (от 25 до 50 мг) за час до введения изотопа. Эффект заключается в увеличении разницы между двумя почками.

Лечение реноваскулярной гипертензии

Общие положения

Всем пациентам рекомендуется диета с низким содержанием соли. Следует прилагать усилия для обеспечения достаточного гидратации пациентов; обезвоживание может привести к снижению почечной перфузии и увеличению высвобождения ренина. Прекращение курения важно из-за его положительного влияния на профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ. Гиполипидемическая терапия у пациентов с дислипидемией имеет большое значение при атеросклеротической РВГ. У больных с фибромышечной дисплазией доказана эффективность антитромбоцитарной терапии (как правило, аспирин 75–100 мг в сутки), для предотвращения тромботических и тромбоэмболических осложнений [20].

Если у пациента диагностирован стеноз почечной артерии, возможны три варианта лечения:

- Медикаментозная терапия
- Чрескожная реваскуляризация с ангиопластикой со стентированием или без него
- Хирургическая реваскуляризация или, в некоторых случаях, резекция «прессорной» почки.

В ряде клинических исследований сравнивалась реваскуляризация с использованием чрескожной транслюминальной почечной ангиопластики (ЧТПА) со стентом или без него в сочетании с медикаментозной терапией сравнивалась с медикаментозной терапией без интервенции. Мета-анализ этих исследований не выявил положительного влияния ЧТПА на смертность, прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии, серьезные сердечно-сосудистые события и было отмечено лишь незначительное влияние на контроль артериального давления [21].

Медикаментозная гипотензивная терапия

Медикаментозная терапия для контроля АГ показана всем пациентам со стенозом почечной артерии. При РВГ гипоперфузия почек вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарушает экскрецию натрия, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости. Оба эти фактора способствуют последующему повышению АД. Следовательно, комбинированная терапия диуретиком с АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) может контролировать АГ у большинства этих пациентов лучше, чем другая антигипертензивная терапия. В канадском когортном исследовании, например, пациенты со стенозом почечной артерии, которым были назначены ингибиторы АПФ, имели значительно меньшую вероятность смерти, или инфаркта миокарда, или инсульта (10 против 13 событий на 100 пациенто-лет) по сравнению с аналогичными пациентами, которым были назначены другие антигипертензивные препараты [22]. Терапия ингибиторами АПФ также коррелировала с более низким риском терминальной стадии почечной недостаточности, но с более высоким риском острого повреждения почек (1,2 против 0,6 событий на 100 пациенто-лет). Острое повреждение почек, гемодинамически опосредованное, является основным ограничением применения ингибиторов АПФ и БРА у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий. В ишемизированной почке со сниженным афферентным кровотоком внутри клубочковое давление и клубочковая фильтрация поддерживаются и зависят от опосредованной ангиотензином II афферентной вазоконстрикции. В этих условиях устранение эфферентного вазоконстрикторного эффекта путем блокады ангиотензина, достигаемой АПФ, приводит к снижению внутриклубочкового давления ниже пределов ауторегуляции и приведет к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Этот эффект более выражен у пациентов с вызванным диуретиками снижением объема жидкости, поскольку гиповолемия вызывает повышение уровня ангиотензина II; СКФ в таких условиях больше зависит от ангиотензина II, чем у пациентов без гиповолемии [23]. Таким образом, терапия ингибитором АПФ или БРА у некоторых пациентов со значительным двусторонним стенозом почечных артерий может вызвать повышение концентрации креатинина в сыворотке [22]; это также может произойти у некоторых пациентов с менее тяжелым двусторонним заболеванием. Однако эти наблюдения не означают, что ингибиторы АПФ и БРА противопоказаны при этом забо-

лении, если пациент находится под тщательным наблюдением. Снижение СКФ у большинства пациентов незначительно; значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке (более чем на 30 % выше исходного значения) происходит менее чем в 5–10 % случаев, и большинство пациентов (78 % в одном исследовании) с тяжелым двусторонним стенозом могут переносить ингибиторы АПФ или БРА [24]. Безусловно, у всех пациентов с РВГ, принимающих ингибиторы АПФ или БРА, следует контролировать уровень креатинина в сыворотке крови, и терапию следует прекратить, если уровень креатинина значительно повышается. У пациентов без гемодинамически значимого стеноза повышение уровня креатинина в сыворотке до 35% по сравнению с исходным уровнем при применении ингибиторов АПФ или БРА считается приемлемым и не является причиной для прекращения лечения, при условии отсутствия гиперкалиемии.

Диуретики усиливают натриевый и водный диурез, тем самым устраняя объемно-опосредованный компонент АГ. Блокаторы кальциевых каналов могут обеспечить такой же хороший контроль АГ, предположительно вызывая меньше нарушений функции ишемизированной почки, чем ингибиторы АПФ.

Реваскуляризация, чрескожная транслюминальная почечная ангиопластика со стентированием (или без стентирования) – ЧТПА

ЧТПА – это интервенционная процедура, в которой используется расширение под давлением небольшого баллона на специальном сосудистом катетере для расширения узких участков кровеносного сосуда. ЧТПА дешевле и менее инвазивна, чем хирургическая реваскуляризация, и может выполняться одновременно с ангиографией.

Консенсусное заявление A Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) перечисляет следующие показания в качестве определенных показаний к реваскуляризации у пациентов с атеросклеротическим реноваскулярным заболеванием [20]:

- Острый отек легких или острая декомпенсация сердечной недостаточности у больного с выраженным стенозом почечной артерии (СПА)

- Прогрессирующая хроническая болезнь почек (ХБП) у пациента с высокодифференцированным (> 75%) СПА (двусторонняя или единственная почка)
- Острое повреждение почек (ОПП) вследствие острой окклюзии почечной артерии или почечной недостаточности высокой степени тяжести
- Непереносимость ингибиторов АПФ или БРА у пациента с высокой степенью СПА
- СПА (симптомный или бессимптомный) у реципиента почечного трансплантата

Возможные показания к реваскуляризации, согласно KDIGO, следующие [20] :

- Хроническая сердечная недостаточность и высокодифференцированная РААС
- Существование прогрессирующей ХБП и неконтролируемой АГ
- Бессимптомная СПА высокой степени (двусторонняя или кровоснабжающая единственную почку) с жизнеспособной почечной паренхимой (для предотвращения атрофии)
- Нефункционирующая, но, возможно, жизнеспособная почка у пациента, получающего диализ менее 3 месяцев.

У пациентов с РВГ выполняется для открытия стенозированных почечных артерий, наиболее поддающиеся лечению поражения без тотальной окклюзии. Вмешательство наиболее эффективно при стенозе сосудов среднего диаметра. Поражения сегментарных артерий или устьев почечных артерий, а также поражения у пациентов с нейрофиброматозом особенно рефрактерны к баллонной ангиопластике.

Результаты значительно лучше у пациентов с ФМД, чем у пациентов с атеросклеротическим стенозом. Систематический обзор и метаанализ показали, что после ЧТПА гипертония была излечена у 37% пациентов с атеросклерозом почечной артерии и у 80% с ФМД [25].

Максимальный антигипертензивный ответ обычно наблюдается через 48 часов после процедуры [26]. Уровень АД и потребность в антигипертензивных препаратах часто меняются в последующие недели. Некоторые гемодинамические измерения, полученные во время ангиографии, могут предсказать успешную реакцию АД через 3–12 месяцев после ЧТПА [26].

Хирургическая реваскуляризация

Целью хирургической реваскуляризации является контроль РВГ с сохранением функции почки. Однако у пожилых пациентов с распространенным атеросклеротическим заболеванием хирургическая реваскуляризация сопряжена со значительным риском заболеваемости и смертности; осложнения включают выброс холестериновых эмболов во время операции. Следовательно, она предназначена в первую очередь для лиц с сопутствующим хирургическим заболеванием аорты и/или неудачным эндоваскулярным восстановлением в анамнезе [27]. У пациентов с ФМД показатель излечения достигает 80%, а заболеваемость низкая; тем не менее, эти результаты ненамного лучше результатов, которые можно получить с помощью ЧТПА с меньшей заболеваемостью, смертностью, затратами и неудобствами.

Список сокращений:

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АРП – активность ренина плазмы

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина

КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерная томографическая ангиография

МРА – магнитно-резонансная ангиография

ОПП – острое повреждение почек

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РВГ – реноваскулярная гипертензия

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПА – стеноз почечной артерии

ФМД – фибромускулярная дисплазия

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧТПА – чрескожная транслюминальная почечная ангиопластика

Контрольные вопросы

1. Перечислите заболевания и патологические состояния, связанные с развитием реноваскулярной АГ
2. Опишите стадии развития реноваскулярной АГ
3. Перечислите признаки, указывающие на возможный реноваскулярный характер АГ
4. Опишите применение каптоприла в диагностике реноваскулярной АГ
5. Опишите хирургические методы лечения реноваскулярной АГ

Тест № 13

Выберите утверждение, верное в отношении фибромускулярной дисплазии

- А. Заболевание чаще всего встречается у молодых женщин и поражает дистальные отделы почечных артерий
- Б. Заболевание развивается у мужчин старше 60 лет и связано с тяжёлым атеросклерозом
- В. Заболевание является редкой формой аневризмы аорты у пациентов с синдромом Элерса-Данло
- Г. Заболевание сопровождается прогрессирующим сужением аорты на протяжении от диафрагмы до нижней брыжеечной артерии

Список литературы:

1. Textor SC. Current approaches to renovascular hypertension. Med Clin North Am. 2009 May;93(3):717-32
2. Ralapanawa DM, Jayawickreme KP, Ekanayake EM. A case of treatable hypertension: fibromuscular dysplasia of renal arteries. BMC Res Notes. 2016 Jan 02;9:6
3. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension : 1. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med. 1934 Feb 28. 59 (3):347-79
4. Pickerin T.G. Renovascular hypertension: Etiology and pathophysiology. Seminars in Nuclear Medicine, Vol. 19, Issue 2, April 1989, P 79-88
5. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. Am J Hypertens. 2018 Jan 12. 31 (2):139-149
6. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2010 Sep. 56 (3):525-32.
7. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005;112:1362–74
8. May AG, De Weese JA, Rob CG. Hemodynamic effects of arterial stenosis. Surgery 1963;53:513–2
9. Sanidas EA, Seferou M, Papadopoulos DP, et al. Renal Fibromuscular Dysplasia: A Not So Common Entity of Secondary Hypertension. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn) 2016;18:240–6
10. Gornik H.L, Persu A., Adlam D. et al First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia Vasc Med 2019 Apr;24(2):164-189
11. O'Connor S, Gornik HL, Froehlich JB, et al. Smoking and Adverse Outcomes in Fibromuscular Dysplasia: U.S. Registry Report. Journal of the American College of Cardiology 2016;67:1750–1
12. Rawan K. Rumman, Cheri Nickel, Mina Matsuda-Abedini et al. Disease Beyond the Arch: A Systematic Review of Middle Aortic Syndrome in

Childhood American Journal of Hypertension, Volume 28, Issue 7, July 2015, Pages 833–8467 , 8

13. Fossali E, Signorini E, Intermite R C, Casalini E, Lovaria A, Maninetti M M, Rossi L. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatric Nephrology* 2000 August
14. Mettinger KL, Ericson K/ Fibromuscular dysplasia and the brain. I. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. *Stroke*. 1982;13(1):46.
15. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(3):798.
16. Glockner JF, Vrtiska TJ Renal MR and CT angiography: current concepts. *Abdom Imaging*. 2007;32(3):407. Epub 2006 Sep
17. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463
18. Wilcox CS. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Kidney Int* 1993; 44:1379.
19. Pedersen EB. Angiotensin-converting enzyme inhibitor renography. Pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects in renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:482
20. Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, de Bhailís ÁM, De Carlo M, Green D, et al. Atherosclerotic Renovascular Disease: A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Controversies Conference. *Am J Kidney Dis*. 2022 Feb. 79 (2):289-301
21. Raman G, Adam GP, Halladay CW, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med* 2016; 165:635.
22. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008; 156:549
23. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127:1425

24. Raman G, Adam GP, Halladay CW, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med* 2016; 165:635.
25. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Sep. 56 (3):525-32.
26. Jokhi PP, Ramanathan K, Walsh S, Fung AY, Saw J, Fox RS, et al. Experience of stenting for atherosclerotic renal artery stenosis in a cardiac catheterization laboratory: technical considerations and complications. *Can J Cardiol*. 2009 Aug. 25(8):e273-8
27. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec. 48 (4):765-77

Глава 14. Вторичная гемодинамическая АГ

Резник Е.В., Столбова С.К.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Гемодинамическая (кардиоваскулярная, механическая) артериальная гипертензия (АГ) составляет около 1% от всех АГ. Она обусловлена патологией крупных сосудов или сердца [1], а также заболеваниями других органов и систем, приводящими к увеличению ударного и минутного объемов (полицитемия, анемия, тиреотоксикоз, гиперкинетический гиперциркуляторный синдром).

При гемодинамической АГ, обусловленной **патологией аорты**, отличительным признаком является значительное повышение артериального давления (АД) выше и снижение АД ниже места сужения. В зависимости от локализации стеноза это может проявляться разницей АД ($\geq 20/10$ мм рт.ст.) между верхними и нижними конечностями и/или между правой и левой руками, а также наличием узурации ребер [2, 19]. К данной группе заболеваний относятся болезнь Такаюсу (БТ) и коарктация аорты (КоА).

Артериит Такаюсу

Артериит Такаюсу (синонимы: неспецифический аортоартериит, болезнь дуги аорты, синдром средней части аорты, артериит молодых женщин, болезнь отсутствия пульса) – системный васкулит с поражением артерий крупного и среднего калибра. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается дуга аорты и отходящие от нее

крупные артерии: сонные и плечевые, реже – почечные [3]. Частота встречаемости – 1 случай на миллион населения [4]. Этиология данного заболевания точно не установлена. Заболевание характеризуется воспалением всех слоев сосудистой стенки, что приводит к частичной или полной облитерации просвета сосуда [5]. Этиология и патогенез в настоящее время изучены недостаточно, в целом болезнь относят к системной воспалительной патологии.

БТ диагностируется обычно в подростковом или молодом возрасте, однако с момента появления первых симптомов до постановки диагноза в большинстве случаев проходит более года, что объясняется разнообразием клинической картины в зависимости от локализации и тяжести поражения вовлеченных в патологический процесс артерий [6].

Классические признаки при физикальном обследовании: асимметрия пульса и АД на руках, в проекции поражения – грубый систолический шум [2].

Для постановки диагноза БТ используются критерии Американского колледжа ревматологов:

- возраст больных в дебюте заболевания до 40 лет;
- перемежающаяся хромота;
- ослабление пульса на плечевой артерии;
- разница цифр артериального давления на плечевых артериях более 10 мм рт.ст.;
- наличие шума под подключичными артериями или брюшной аортой;
- ангиографическая картина стеноза или окклюзии ее ветвей в проксимальных отделах, не связанных с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими причинами. Диагноз считается достоверным при наличии 3 и более из перечисленных симптомов [7].

Необходимо помнить, что АГ при БТ наблюдается более чем в половине случаев, при вовлечении в патологический процесс почечных артерий АГ может развиваться и расцениваться как вазоренальная (реноваскулярная) [8]. Кроме того, почти у трети пациентов с БТ формируется аортальная недостаточность, которая вносит свой вклад в развитие гемодинамической АГ [9,10].

Основным методом диагностики БТ является КТ-ангиография. Информативным, но не всегда доступным в настоящее время является метод ПЭТ/КТ [11].

Объем лечения БТ зависит от фазы и стадии заболевания. Для лечения активного васкулита при манифестации или обострении, когда

преобладают проявления общевоспалительного синдрома, используются глюкокортикостероиды, цистостатики, препараты, улучшающие микроциркуляцию (вазодилататоры), антиагреганты и антикоагулянты [10]. Крупных исследований по оценке влияния различных классов антигипертензивных препаратов на АГ при БТ не проводилось. Целесообразно использовать стандартные подходы к коррекции АД [12]. По некоторым данным отечественной литературы эффективным является применение блокаторов кальциевых каналов и препаратов центрального действия [8]. Необходимо учитывать, что при поражении почечных артерий АГ с большим трудом поддается лечению, а при стенозе почечных артерий – ограничено применение ингибиторов РААС.

Прогноз, в целом, благоприятный при своевременном и правильно подобранном лечении, однако возможны осложнения в виде острого инфаркта миокарда (ОИМ), острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) [9,10].

Коарктация аорты

Другой наиболее распространенной причиной вторичной гемодинамической АГ является **коарктация аорты (КоА)** (до 1 % среди всех АГ). Данное патологическое состояние является относительно частой врожденной аномалией (5-15% всех врожденных пороков сердца), представляющей собой патологическое сужение аорты в области перешейка. Этиология: нарушение закрытия ОАП или инволюции эмбриональных аортальных дуг [27]. КоА сочетается с патологией коллагена, эластина и гладкомышечных клеток, нарушением упруго-эластических свойств сосудов. Этим объясняется развитие сосудистой дисфункции, приводящей к осложнениям в виде АГ, ремоделированию сердца, а также вероятности рекоарктации после хирургического лечения [16, 17].

Существует два режима кровообращения при коарктации аорты:

1. Проксимальное сужения отмечается АГ (систолическое АД 140–150, иногда до 220 мм рт. ст.), видимая пульсация в яремной ямке и лопаточной области, хорошо развитая мускулатура верхней половины туловища и верхних конечностей.
2. Дистальное сужения – снижение АД (систолическое АД 100–110 мм рт. ст.), отсутствие или ослабление пульса на нижних конечностях [27].

Коллатеральное кровообращение при коарктации аорты:

- развивается еще во внутриутробном периоде;
- сосуды увеличиваются в диаметре, стенки истончаются, возникают аневризмы аорты, коллатеральных артерий, сосудов головного мозга (у пациентов старше 20 лет);
- расширенные межреберные артерии приводят к появлению неровности контуров ребер (узурации); выявляются у пациентов старше 8–10 лет [27].

КоА, как правило, диагностируется и корректируется хирургическим путем в детском возрасте [13, 14]. У части пациентов заболевание выявляется в подростковом возрасте при обследовании по поводу АГ. КоА, выявляемая у взрослых пациентов, может представлять собой рекоарктацию после проведенного ранее оперативного лечения, реже – диагностироваться впервые при гемодинамически менее значимом сужении [15].

Клиническая картина коарктации аорты

Клиническая картина неспецифична, зависит от развития коллатерального кровообращения. Характерны 3 группы жалоб:

1) связанные с АГ (головная боль, головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, снижение памяти, зрения, носовые кровотечения). Повышение АД выше области коарктации наблюдается у 90% пациентов и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти в молодом возрасте [18].

2) связанные с перегрузкой левого желудочка (ЛЖ) (боли в сердце стенокардитического характера, перебои, сердцебиения, одышка, общая слабость, утомляемость, снижение толерантности к нагрузке);

3) обусловленные недостаточным кровообращением в нижней половине туловища (быстрая утомляемость, слабость и похолодание нижних конечностей, болью в ногах при физической нагрузке, снижением АД на нижних конечностях) [27],[20].

Диагностируют коарктацию аорты с помощью следующих методов:

1. ЭКГ: признаки гипертрофии ЛЖ.
2. Рентгенография органов грудной полости: узурация ребер.
3. ЭхоКГ: наличие сужения и нарушения кровотока в нисходящем отделе аорты, градиент более 20 мм рт. ст., гипертрофия ЛЖ.
4. МСКТ с контрастированием: определение наличия, локализации, протяженности, наличия сопутствующих аномалий.
5. Ангиография: определение наличия, локализации, протяженности, наличия сопутствующих аномалий [27].

Лечение, главным образом, хирургическое – протезирование или стентирование пораженного участка аорты. В настоящее время отдается предпочтение эндоваскулярным методам коррекции. После хирургического лечения АГ может нивелироваться при отсутствии органических поражений органов мишеней (в частности, почек, когда присоединяются ренальные механизмы повышения АД) [20,21]. В отношении медикаментозного лечения отдают предпочтение ингибиторам АПФ (нормализуют АД, уменьшают эндотелиальную дисфункцию и способствуют ремоделированию сердца). Терапия может быть дополнена бета-блокаторами [22, 23].

Средняя продолжительность жизни при КоА составляет 20-40 лет без лечения [20], а после проведенного хирургического лечения – сопоставима с общей популяцией [19]. Однако прогноз усугубляется склонностью таких пациентов к раннему развитию атеросклероза, прогрессированию АГ и развитию ее осложнений [24]. К летальному исходу в этой группе приводят застойная сердечная недостаточность и тяжелое поражение коронарных сосудов, расслоение аорты, инфекционный эндокардит, а также тромбоэмболии в сосудистом бассейне большого круга кровообращения.

Недостаточность аортального клапана (аортальная регургитация)

К развитию гемодинамической АГ также приводит **тяжелая аортальная регургитация (АР)**. Этиологическими факторами формирования АР могут быть: дегенеративные процессы, инфекционный эндокардит, ревматизм, а также функциональные нарушения при развитии дилатации или аневризмы аорты. По этиологии АР можно разделить на 2 группы: первичную – связанную с изменением створок АК, и вторичную – связанную с расширением корня и восходящего отдела аорты. Внутри каждой группы выделяют врожденную и приобретенную форму (Таблица 1) [25, 27].

Таблица 1

Классификация АР [27]

Вид	Первичная	Вторичная
Врожденная	• Двустворчатый АК • Четырехстворчатый АК • Одностворчатый АК	• Аневризма синуса Вальсальвы • Коарктация аорты • Мембранозный ДМЖП (турбулентный высокоскоростной поток

		через дефект приводит к пролапсу АК и АР)
Приобретенная	• Кальциноз АК • Инфекционный эндокардит • Пролапс АК при ДСТ (синдромах Марфана, Элерса—Данло) • Ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, СКВ, анкилозирующий спондилоартрит, артериит Такаясу, болезнь Уиппла, Крона, охроноз • Лекарственное поражение клапана (алкалоиды спорыньи, анорексанты) • Травматические повреждения АК • После чрескожной баллонной ангиопластики	• Атеросклероз, кальциноз аорты • Артериальная гипертензия • Аневризма восходящего отдела аорты, в т. ч. расслаивающая (при синдромах Марфана, Элерса—Данло, др. дисплазиях соединительной ткани, системных васкулитах, сифилитическом мезоартрите и др.) • Дилатация левого желудочка и фиброзного кольца аортального клапана • Травматическое повреждение аорты

По механизму развития АР делится на 3 типа:

тип 1 – нормальные створки АК, несмыкающиеся вследствие дилатации корня аорты с центральной струей АР;

тип 2 – пролабирование створки/створок с эксцентричной струей АР;

тип 3 – патологически измененные створки с центральной или эксцентрической струей АР [27].

При АР происходят следующие изменения гемодинамики: значительное увеличение преднагрузки и КДО ЛЖ и последующее возрастание силы сокращения ЛЖ по закону Франка-Старлинга, вследствие чего возрастает ударный объем ЛЖ и повышается систолическое АД, а быстрый возврат части крови обратно в ЛЖ способствует резкому падению диастолического АД. Эти процессы лежат в основе формирования повышенного пульсового давления и систолической АГ, которые обуславливают клиническую картину.

Хроническая АР длительное время может быть бессимптомной [27]. К первым проявлениям порока относится ощущение пульсации в различных частях тела (в области шеи и головы), тахикардия, боли стенокардитического характера. По мере прогрессирования недостаточности и ремоделирования камер сердца присоединяются признаки

левожелудочковой сердечной недостаточности (одышка при физической нагрузке, затем в покое, кашель, усиливающийся в горизонтальном положении, ортопноэ, приступы удушья) [27].

При осмотре обращает на себя внимания «аортальная бледность», признаки, обусловленные повышенным пульсовым давлением: пульсация сонных артерий («пляска каротид»), симптом де Мюссе (ритмичное покачивание головы в такт прохождению пульсовой волны по сонным артериям), капиллярный пульс Квинке (пульсирующее последовательное побледнение и покраснение ногтевого ложа или губ при легком надавливании на них пальцем или предметным стеклом, соответственно), симптом Мюллера (пульсирующий язычок мягкого неба), симптом Ландольфи (пульсирующее изменение диаметра зрачка). При физикальном обследовании сердечно-сосудистой системы можно определить усиленный, разлитой, смещенный влево и вниз верхушечный толчок, систолическое дрожание на основании сердца, диастолический шум на аорте и в точке Боткина-Эрба, может определяться функциональный шум Остина-Флинта (диастолический шум на верхушке сердца, обусловленный поджатием передней створки митрального клапана струей АР), а при аускультации крупных сосудов – двойной тон Дюрозье (определяется при прикладывании стетоскопа без давления) и двойной тон Траубе (выслушивается на тех же сосудах при создании искусственного стеноза путем надавливания стетоскопом), двойной шум Виноградова—Дюрозье [25, 27].

К основным методам инструментальной диагностики относятся: ЭхоКГ, МРТ и МСКТ сердца. Хирургическое лечение показано симптомным пациентам, а также при развитии сердечной недостаточности со снижением ФВ ЛЖ или выраженной дилатации камер. Медикаментозное лечение направлено на уменьшение симптоматики у всех пациентов с АР. Для контроля АД в данном случае предпочтительно использовать иАПФ, БРА и бета-блокаторы [26].

Таким образом, несмотря на малую долю в общей структуре гипертензий, гемодинамический механизм формирования АГ должен быть исключен у всех пациентов с повышением АД, так как гиподиагностика в данном случае приводит к отсутствию специфического лечения и снижает эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – аортальный клапан
АР – аортальная регургитация
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
БТ – болезнь Такаюсу
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
КДО – конечный диастолический объем
КДО – ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
КоА – коарктация аорты
ЛЖ – левый желудочек
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОАП – открытый артериальный проток
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СКВ – системная красная волчанка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Контрольные вопросы

1. Перечислите характерные клинические признаки артериита Такаюсу
2. Опишите два режима кровообращения при коарктации аорты
3. Перечислите причины развития аортальной недостаточности

Тест № 14

Укажите признак, характерный для гемодинамической АГ, обусловленной патологией аорты:

- А. Повышение АД выше и снижение АД ниже места патологического сужения аорты
Б. Парадоксальное снижение АД на фоне физической нагрузки
В. Повышение АД на левых конечностях и снижение на правых
Г. Отсутствие гипертрофии левого желудочка, несмотря на длительное существование АГ

Список литературы

1. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):143-228.
2. Е. В. Ощепкова Дифференциальная диагностика вторичных форм артериальных гипертензий // Атмосфера. Новости кардиологии. 2005. №1.
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. – М.:ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 720с
4. Al-Bishri J. Takayasu's arteritis: a review article. Br J Med Med Res. 2013;3(4):811–820
5. Ратнер Н.А. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1974.
6. Мухин Н.А., Смитиенко И.О., Новиков П. И, Семенова Е.Н., Моисеев С.В. Артериит Такаясу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):55–61.
7. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. Rheumatology (Oxford). 2009 Aug;48(8):1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153. Epub 2009 Jun 19. PMID: 19542212.
8. Чихладзе Н.М. Артериальная гипертензия у больных аортоартериитом. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 43–48. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.43-48
9. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А., Паша С.П., Чурганова Л.Ю., Диттерле В.Е., Новиков П.И., Семенова Е.Н., Мухин Н.А. Поражение сердца при системных васкулитах: патогенетические звенья, значение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и диагностика // Терапевтический архив. 2014. №12-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-serdtsa-pri-sistemnyh-vaskulitah-patogeneticheskie-zvenya-znachenie-faktorov-riska-razvitiya-serdechno-sosudistykh-oslozheniy-i-diyagnostika> (дата обращения: 02.06.2022).
10. Клинические рекомендации МЗ РФ: Неспецифический аортоартериит. Союз педиатров России. 2017 – 72 с.
11. Santhosh S, Mittal BR, Gayana S, Bhattacharya A, Sharma A, Jain S. F-18 FDG PET/CT in the evaluation of Takayasu arteritis: an experience from the tropics. J Nucl Cardiol. 2014 Oct;21(5):993-1000. doi: 10.1007/s12350-014-9910-8. Epub 2014 May 30. PMID: 24875577.
12. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). М.: ИРИСЪ, 2002
13. Ang HL, Lim CW, Hia C, Yip J, Quek SC. Coarctation of the aorta: non-surgical treatment using stent implantation. Singapore Med J. 2014 Jun;55(6):302-4. doi: 10.11622/smedj.2014080.

14. Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Горбатов А.В. Ничай Н.Р., Иванов С.М., Корнилов И.А. и др. Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;2:102–113.
15. Preventza O, Livesay J, Cooley D, et al. Coarctation-associated aneurysms: a localized disease or diffuse aortopathy. *Annals of thoracic surgery*. 2013 Jun;95(6):1961-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.03.062.
16. Vogt M, Kühn A, Baumgartner D, Baumgartner C, Busch R, Kostolny M et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? *Circulation*. 2005;111(24):3269–3273. doi: 10.1161/CIR.104.529792
17. Machii M, Becket A. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(2):516–520. doi: 10.1016/S0003–4975(97)00444-X.
18. Torok R, Campbell M, Fleming G, et al. Coarctation of the aorta: management from infancy to adulthood. *World Journal of Cardiology*. 2015 Nov;7(11):765-75. doi:10.4330/wjc. v7.i11.765
19. Калашникова Е.А., Никитина Н.А., Галич С.Р. Диагностика, клиника, лечение и прогноз при коарктации аорты у детей // ЗР. 2015. №1 (60).
20. Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Поляков Д.С., Гордиенко Е.Н., Бруева О.Н. Случай первичной диагностики выраженной коарктации аорты у взрослого пациента. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(2):229–238. doi:10.18705/1607–419X-2021-27-2-229-238
21. Murakami T, Takeda A, Yamazawa H, Tateno S, Kawasoe Y, Niwa K. Aortic pressure wave reflection in patients after successful aortic arch repair in early infancy. *Hypertens Res*. 2013 Jul;36(7):603-7. doi: 10.1038/hr.2013.1. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23407242.
22. Moltzer E, Raso F, Karamermer Y, Boersma E, Webb G, Simoons M et al. Comparison of Candesartan versus Metoprolol for treatment of systemic hypertension after repaired coarctation. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):217–222. doi:10.1016/j.amjcard.2009.08.674
23. Brili S, Tousoulis D, Antoniadou C, Vasiliadou C, Karali M, Papageorgiou N. Effects of Ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):742–749. doi:10.1016/j.jacc. 2007.10.036
24. Багманова Н.Х., Мирилашвили Т.Ш. Коарктация аорты у пациента с артериальной гипертензией и двусторонним аортальным клапаном. *Трудный пациент*. 2017;15(6–7):5–7.
25. Струтынский А. В., Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. МедПресс-Информ, 2013. 896 с.
26. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS) Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни

27. Резник Е.В. «Дифференциальная диагностика шумов в сердце. Всё, что необходимо знать практикующему врачу», 2019

Глава 15. Вторичная артериальная гипертензия при поражении крупных артерий и сердца

Ахматова Ф.Д.

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Частота вторичных форм артериальной гипертензии (АГ) составляет от 5 до 25% от общего числа случаев выявления стойкого повышения артериального давления (АД). Вторичные АГ в большинстве случаев отличаются тяжестью течения, рефрактерностью к терапии, необходимостью комбинированного подхода к лечению, в том числе — применением хирургических вмешательств.

К факторам, позволяющим заподозрить вторичный характер АГ, относятся:

- молодой возраст пациентов (<25–30 лет) на момент начала заболевания,
- раннее вовлечение органов-мишеней,
- необоснованно высокие цифры АД — >180/110 мм рт.ст. на фоне адекватной комбинированной гипотензивной терапии.

Артериальная гипертензия при неспецифическом аортоартериите

Неспецифический аортоартериит (НАА) — идиопатическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением аорты и магистральных артерий. Впервые заболевание было описано в 1908г. японским офтальмологом Микито Такаеясу у молодой женщины, имевшей необычную патологическую извитость сосудов сетчатки и дефицит пульса на лучевых артериях. Для НАА свойственно множественное сегментарное поражение аорты и ее ветвей с наличием стенозов, окклюзий, образованием аневризм у одного и того же пациента.[1] Первоначально воспалительный процесс локализуется в меди и адвентиции сосуда, а затем переходит на паравазальную клетчатку. Поражение интимы носит вторичный реактивно-

гиперпластический характер. Подавляющее большинство пациентов НАА находятся в возрасте от 10 до 30 лет. Примерно у 30% пациентов наблюдается вовлечение в патологический процесс ветвей дуги аорты, у 10–15% больных – изолированное поражение торакоабдоминальной аорты, в половине случаев имеет место сочетанное поражение нескольких артериальных бассейнов. В порядке уменьшения частоты вовлечения в патологический процесс брахиоцефальные артерии распределяются следующим образом: подключичные артерии, общие сонные артерии, брахиоцефальный ствол, наружные сонные артерии, внутренние сонные артерии, позвоночные артерии. [1,2]

Механизмы формирования АГ при НАА

Основными механизмами формирования АГ при НАА являются [1,3]:

1. *Снижение эластичности сосудистой стенки.* Упругие свойства артерий определяются эластином, коллагеном и организованными в волокна гладкомышечными клетками. Воспалительная инфильтрация сосудистой стенки приводит к деградации компонентов соединительной ткани, что является причиной снижения эластических свойств сосудистой стенки.

2. *Нарушение сократительных свойств сосудистой стенки.* Снижается способность артериальных сосудов реагировать изменением своего диаметра в ответ на изменения скорости потока крови. Чувствительным элементом в развитии подобной реакции выступает внутренняя выстилка сосудов – эндотелий, реагирующий на изменения поверхностной деформации под влиянием скорости кровотока и вязкости крови. В норме при изменении напряжения сдвига эндотелий способен синтезировать и выделять высокоактивные сосудорасширяющие вещество, названное «эндотелиальный релаксирующий фактор», вызывая угнетение тонуса гладких мышц сосудистой стенки (феномен «поточковой дилатации»). У больных НАА снижается чувствительность артерий к напряжению сдвига и, соответственно, повышается жесткость сосудистой стенки.

3. *Изменение морфологии сосудистой стенки.* Длительное действие воспаления и артериального давления на стенку артерий способствует морфологической перестройке ее компонентов (гиалиноз, склероз).

4. *Атеросклеротическое поражение артерий* может быть дополнительной причиной формирования устойчивой АГ. Частота развития вазоренальной гипертензии составляет 58%, сочетанные поражения торакоабдоминального отдела аорты и брахиоцефальных артерий от-

мечаются в 57% наблюдений. Поражения торакоабдоминального отдела аорты в сочетании с изменением почечных и висцеральных артерий встречаются у 40–70% больных.

Диагностические критерии НАА

На сегодняшний день в мировой практике при постановке диагноза НАА используют критерии Американского коллегия ревматологов [2,4]:

- возраст при появлении первых симптомов <40 лет,
- перемежающаяся хромота в конечностях,
- ослабление пульсации на плечевых артериях,
- различие САД на руках >10 мм рт.ст.,
- сосудистый шум при аускультации подключичных артерий и аорты,
- окклюзия или сегментарное, очаговое поражение аорты и ее основных стволов при аортографии.

При наличии 3 и более критериев из 6 диагноз неспецифического аортоартериита можно считать достоверным. Кроме того, при вовлечении в патологический процесс коронарных и/или легочных артерий к типу заболевания добавляют аббревиатуру С (+) или Р (+).

Особенности клинической картины НАА

У большинства молодых больных с АГ можно заподозрить НАА при выявлении поражения артерий на основании пальпации и аускультации. Одним из характерных клинических симптомов заболевания, которые помогают с большой вероятностью заподозрить НАА, является боль по ходу артерий, в частности – сонных артерий. При аускультации систолический шум в проекции аорты и магистральных артерий выслушивается более, чем у 85% пациентов. Нарушение периферической пульсации отмечаются по данным разных авторов у 11,7– 100% больных.

Клиническая картина НАА разнообразна и многолика. Выделяют несколько клинических синдромов НАА [1,4]:

- *Синдром общевоспалительной реакции организма:* общая слабость, похудание, потливость, повышение температуры тела, изменения в крови (ускоренное СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, анемия) встречаются более чем в 2/3 случаев.

- *Синдром поражения ветвей дуги аорты:* асимметрия АД, ослабление пульса на одной или обеих лучевых артериях вплоть до его полного исчезновения, головокружение, эпизоды потери сознания, нарушение зрения, шаткость и неустойчивость при ходьбе, слабость в руках, систолический шум над сосудами.

- *Синдром изолированного стенозирования нисходящей аорты* (коарктационный): обнаружение градиента АД между верхними и нижними конечностями.

- *Синдром хронической абдоминальной ишемии*: боль в животе, похудание, неустойчивый стул.

- *Синдром поражения бифуркации аорты*: систолический шум в области проекции пораженного сосуда, наличие сети коллатералей; при облитерации подвздошных артерий – боли в ногах и перемежающаяся хромота.

- *Синдром поражения почечных артерий* приводит к развитию вазоренальной АГ: головные боли, одышка, кардиалгия.

- *Коронарный синдром (коронариит)*: загрудинные боли, в 2/3 случаев больные не предъявляют типичных жалоб на боль в области сердца.

- *Синдром поражения легочной артерии*: одышка, кровохарканье. Чаще всего встречаются синдромы общевоспалительной реакции, поражения дуги аорты, стенозирования нисходящей аорты и вазоренальной гипертензии.

Типы поражения коронарных артерий при НАА

Согласно патологоанатомической классификации, выделяют три типа поражения коронарных артерий при НАА. К *первому типу* относятся стенозы или окклюзии устья ствола ЛКА или проксимальных сегментов коронарных артерий, он встречается наиболее часто. От 10-24% больных имеют значимые коронарные стенозы, частота устьевого поражения ствола ЛКА достигает 71 %. Основными механизмами являются непрерывное прогрессирование воспалительного процесса с формированием клеточной инфильтрации в интимае, избыточное образование фиброзной ткани в среднем слое, а также дегенерация эластической мембраны. *Второй тип* включает диффузное или местное воспаление стенки артерии с развитием коронарита, вовлекающего все эпикардальные сосуды. *Третий тип* характеризуется формированием аневризм коронарных артерий. [1,5]

Методы инструментальной диагностики НАА

В диагностике поражения сонных артерий при НАА используется *цветное дуплексное сканирование*, позволяющее оценить весь спектр патологических изменений, происходящих в стенке и в просвете артерий – от утолщения комплекса интима-медиа до окклюдированных поражений артерий. Ультразвуковыми критериями НАА можно считать локализацию поражения, характер стеноза, характеристику артериальной стенки - пролонгированное утолщение, нарушение диф-

ференциации стенки на слои. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий позволяет выявить поражение артерий на ранних стадиях заболевания [2,4]:

➤ Значимое утолщение комплекса интима-медиа аорто-подвздошной зоны имеет важное значение при первичной диагностике НАА.

➤ Пролонгированное утолщение комплекса интима-медиа до $1,5 \pm 0,16$ мм является маркером наличия активной стадии НАА.

➤ При отсутствии активной стадии воспалительного процесса значения комплекса интима/медиа составляют $1,2 \pm 0,11$ мм.

«Золотым стандартом» в диагностике НАА до настоящего времени считается ангиографическое исследование. Результаты ангиографического исследования позволяют получить точную информацию о локализации, протяженности поражения аорты и периферических артерий. Ангиография позволяет выявить стенозы артерий, которые выглядят как гладкие участки пролонгированного сужения, их окклюзии, особенности развития коллатерального кровообращения.[3]

КТ – артериография, является оптимальным методом для уточнения поражения аорто-подвздошной артерии. Панаортография применяется для оценки распространенности поражения всей аорты и ее ветвей. Компьютерная томография позволяет получить серию поперечных срезов аорты и устьев ее ветвей, судить о состоянии их стенок, взаимоотношении с окружающими тканевыми структурами.[3]

Прогноз у больных АГ с НАА

На фоне воспаления в стенках сосудов нередко выявляют атеросклеротические изменения, в первую очередь – ветвей аорты. Поражение крупных сосудов характеризуется прогрессирующим течением и, при отсутствии лечения, приводит к развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (острый артериальный тромбоз, разрыв аневризмы). Следствием дефицита кровотока по брахиоцефальным артериям ввиду их выраженного стенозирования является избыточный неоангиогенез и мальформации сосудов на глазном дне (тромбоз, кровоизлияние). [5]

Рекомендации по диагностической тактике

1. Рекомендовано обратить внимание на длительное повышение температуры тела, обычно, до субфебрильных цифр, общую слабость, сонливость, миалгии и артралгии.

2. Рекомендовано обратить внимание на боль по ходу артерий, в частности сонных артерий.

3. Для диагностики рекомендовано проведение ЭхоКГ, цветового дуплексного сканирования и КТ-ангиографии, что позволяет уточнить локализацию и распространенность поражения артериального русла.

4. Пациентам с подтвержденным диагнозом НАА рекомендован клинико-лабораторный контроль за активностью воспалительного процесса.

Рекомендации по тактике лечения

Для медикаментозного лечения АГ у больных НАА в клинической практике применяются те же подходы, что и при лечении категории пациентов высокого риска при гипертонической болезни и симптоматических АГ другой этиологии. Прослеживается зависимость эффекта антигипертензивной терапии от типа поражения артерий. При НАА, сопровождающейся «мягкой» АГ, для коррекции АД достаточно назначения монотерапии блокаторами кальциевых каналов или препаратами центрального действия. Для коррекции высокого АД применима многокомпонентная антигипертензивная терапия. Важно учитывать, что при сочетанном характере поражения сосудистых бассейнов с формированием гемодинамически значимых двусторонних стенозов почечных артерий применение ИАПФ и БРА противопоказано.[4]

Достижение стойкой ремиссии воспалительного процесса – важнейшая задача лечения пациентов с НАА. В основе лечения находится прием глюкокортикоидов, цитостатиков и других иммуносупрессивных препаратов. Одной из высокоэффективных схем лечения является метод пульс-терапии – применение трехдневного цикла внутривенных инъекций, суммарно 3000 мг метилпреднизолона и 1000мг циклофосфана. Лечение АГ предусматривает назначение β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков. [2]

Показания к хирургическому лечению возникают у 12–60% пациентов. К хирургическому вмешательству у больных НАА, перенесших ишемический инсульт, целесообразно прибегать при наличии стенозов БЦА 70%. При асимптомном течении болезни показанием к реконструкции артерий могут служить стенозы 90% или окклюзии БЦА. При поражении подключичных артерий, к операции прибегают в случае наличия позвоночно-подключичного обкрадывания и ишемии верхних конечностей в стадии субкомпенсации и декомпенсации. Хирургическое лечение НАА имеет определенные особенности по сравнению с атеросклеротическим поражением артерий [5]:

1. *Предоперационные проблемы:* в первую очередь необходима коррекция воспалительного процесса.

2. *Интраоперационные проблемы:* учитывая, что пораженная артериальная стенка теряет дифференцировку на слои, в особенности у больных с острым и подострым течением заболевания, выполнение эндартерэктомии из артерий становится крайне затруднительным, поэтому шунтирующие и протезирующие операции у больных НАА являются основным типом артериальной реконструкции.

3. *Послеоперационные проблемы* включают в себя стабилизацию воспалительного процесса и профилактику дальнейшего прогрессирования заболевания.

4. *Отдаленные последствия вмешательства:* в случае выявления признаков рецидива воспаления, рекомендовано проведение курсов пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном; учитывая прогрессирующий характер заболевания, исследование проходимости шунтов необходимо проводить 2 раза в год.

Артериальная гипертензия при коарктации аорты

Коарктация аорты (КА) – это непротяженный суженный сегмент в области аортопульмональной связки и отхождения левой подключичной артерии, реже – дуги аорты. Левая подключичная артерия отходит в 90% случаев от престенотического участка аорты, в 4-6% – от суженного сегмента аорты, в 3-4% – от постстенотического участка нисходящей аорты. Степень сужения аорты в области ее перешейки широко варьирует: от атрезии и полного закрытия просвета аорты до сужения небольшой степени. Нередко просвет аорты при ее сравнительно нормальном наружном диаметре может быть закрыт мембраной с эксцентрически расположенным небольшим отверстием или сужен вследствие резко утолщенного валика внутренней оболочки. [6]

Клиническая картина КА впервые была описана Д. Морганьи в 1761г. Частота заболевания составляет около 7% от всех врожденных пороков сердца, у лиц мужского пола встречается в 2-8 раз чаще, чем у лиц женского пола [7,8,9]. Частота оперированных в возрастной категории от 4 лет и старше достигает 33%, выживаемость в отдаленном периоде составляет 89% [9].

Сопутствующие аномалии включают в себя открытый артериальный проток, двустворчатый аортальный клапан, надклапанный стеноз аорты, пороки митрального клапана, такие как парашютообразный

митральный клапан, дефект межжелудочковой перегородки и аневризмы сосудов большого артериального круга мозга.[6]

Механизмы формирования АГ при КА

Механическое препятствие на пути кровотока в аорте ведет к развитию двух режимов кровообращения. Выше препятствия АД повышено, сосудистое русло расширено, левый желудочек гипертрофирован. Ниже препятствия АД снижено, компенсация кровотока осуществляется благодаря развитию многочисленных путей коллатерального кровоснабжения. Варианты гемодинамики при КА[6,8,9]:

При закрытом артериальном протоке основные гемодинамические расстройства связаны с артериальной гипертензией в сосудах верхней половины туловища, характерно повышение как систолического, так и диастолического давления. АГ сопровождается увеличением массы циркулирующей крови и минутного объема сердца, резко увеличена работа левого желудочка. В сосудах нижней половины туловища АД снижено, особенно пульсовое давление. Снижение пульсового давления приводит к включению почечного механизма АГ и механизмов вторичной нейроэндокринной гипертензии (вторичный альдостеронизм). Наличие почечного фактора и последующих нейроэндокринных нарушений позволяет рассматривать генез АГ при КА как достаточно сложный, в котором наряду с механическим препятствием кровотоку по аорте участвуют и другие механизмы.

При открытом артериальном протоке АГ большого круга кровообращения может быть не выражена, коллатеральное кровоснабжение развито слабо. При постдуктальной КА имеется сброс крови слева направо с гипертензией малого круга кровообращения. Преддуктальный вариант коарктации характеризуется сбросом справа налево – из легочного ствола через открытый артериальный проток в нисходящую аорту. В ряде случаев при хорошо развитых коллатеральных артериях может наступить сброс слева направо – из нисходящей аорты в открытый артериальный проток и в малый круг. Правый желудочек выполняет огромную работу, обеспечивая почти весь минутный объем крови для нижней половины туловища и для малого круга. КА детского типа ведет к нарушению легочного кровообращения и в подавляющем большинстве случаев осложняется в раннем детском возрасте сердечной недостаточностью.

В патогенезе АГ при КА может играть роль изменение пульсового давления в почечных артериях, что отражается на функции юкстагломерулярного аппарата и включает вазопрессорный механизм, как при вазоренальной гипертензии.[6]

Особенности клинической картины КА

В зависимости от степени сужения аорты, его протяженности, типа коарктации характер гемодинамических нарушений и их выраженность широко варьируют. Примерно 20% больных в возрасте до 12 лет жалоб не предъявляют. Диагноз КА у взрослых может быть заподозрен, как правило, в связи с наличием у больного системной АГ и плече-бедренной задержки пульсации. Пациенты могут жаловаться на головные боли при физических нагрузках, усталость ног или хромоту, отмечают тяжесть и ощущение пульсации в голове, сердцебиение и перебои в сердце, одышку, носовые кровотечения, ухудшение зрения, похолодание нижних конечностей, слабость в ногах. [6,7]

Одним из самых действенных диагностических приемов при подозрении на КА является измерение АД на ногах и сравнение показателей с уровнем АД на руках. Основной симптом КА – патологический градиент АД на верхних и нижних конечностях. В норме на ногах уровень АД на 20-30 мм рт. ст. выше, чем на руках. Если же уровень АД на ногах ниже, чем на руках, или совсем не определяется, то это свидетельствует о нарушении кровоснабжения нижней части туловища, соответственно, о возможном наличии КА. АД на правой руке обычно ниже или равно таковому на нижних конечностях. Левая подключичная артерия может быть вовлечена в суженный участок аорты и поэтому АД на левой руке может быть не повышено. Возможны случаи, что при наличии коллатералей большого размера пульс на бедренных артериях может быть снижен в меньшей степени и значения АД на верхних и нижних конечностях равны. В таком случае, пациенту предлагают физическую нагрузку и после заново проводят измерения, если факт коарктации присутствует, то в данном случае произойдет снижение уровня АД на ногах. [8]

При осмотре взрослых больных обращают на себя внимание хорошо развитые грудная клетка, плечи и шея, в то время как нижние конечности относительно отстают в развитии. У части больных видна пульсация сосудов в области шеи. У больных старше 16 лет пальпаторно легко определяется усиленная пульсация артерий по межреберьям, начиная с III – V, особенно в боковых частях грудной клетки и со стороны спины. Сердечный толчок резко усилен, часто определяется систолическое дрожание во II – III межреберье. Границы сердца расширены за счет левых отделов. При аускультации выслушивается акцент второго тона на аорте, систолический шум в третьем межреберье слева от грудины по срединно-ключичной линии. Грубый систолический шум определяется над аортой и брахиоцефальными сосудами, а

также со стороны спины в межлопаточном пространстве. Наличие систоло-диастолического, или «машинного», шума указывает на открытый артериальный проток [7,8].

Стадии прогрессирования АГ при КА

Повышенное АД относится к числу ранних и первоначально эффективных механизмов компенсации КА, однако со временем оно превращается в патогенный фактор. При критических нарушениях гемодинамики высокая смертность наблюдается на первом году жизни – *первый (критический) период* болезни. У выживших больных выделяют несколько стадий прогрессирования АГ при КА [7]:

Стадия скрытой гипертензии – период приспособления, охватывающий возраст от 1 года до 5 лет. В этот период АГ проявляется только при физической нагрузке. Возникают жалобы на головные боли, одышку, утомляемость, но в большинстве случаев жалобы отсутствуют.

Стадия транзиторной гипертензии – период компенсации, охватывает возраст от 5 до 15 лет, характеризуется транзиторной АГ как в покое, так и при физической нагрузке, появляются узуры ребер. Больные могут не предъявлять жалоб, заболевание часто обнаруживается только при врачебном осмотре.

Стадия склероза – период относительной декомпенсации, обычно соответствующий периоду полового созревания. У больных появляются различные жалобы, стойкое повышение АД на руках, гипертрофия левого желудочка.

Стадия осложнений – период декомпенсации, наблюдающийся в 20-40-летнем возрасте больных (в том возрасте, до которого они доживают). Больные часто предъявляют жалобы, характерные для гипертонической болезни, появляются различные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

АГ у оперированных больных с КА

Развитие АГ у пациентов после коррекции КА, является многофакторным и может быть связано с изменением коллагено-эластического каркаса стенки аорты, наличием остаточной обструкции, изменением морфологии дуги аорты, иммуновоспалительными нарушениями, изменениями в регуляции барорецепторной системы аорты [6,7,9]. Впервые о вариантах АГ после коррекции КА сообщили А. Nager и коллеги в 2007 г. [10]. Авторы за 27-летний период наблюдения показали, что лишь 42% оперированных пациентов достигли нормотонии и выделили 2 группы пациентов, которые имели АГ: устойчивая АГ у 48% пациентов (из них 25% пациентов получали антигипер-

тензионные препараты и 23% находились на амбулаторном наблюдении) и у 10% пациентов – стойкое повышение АД в ответ на физические упражнения.

Осложнения КА

Осложнения при КА можно разделить на три группы [6]:

Первая группа - осложнения, связанные с АГ:

- кровоизлияния в головной или спинной мозг (парезы, параличи);
- сердечная недостаточность как результат постоянной перегрузки левых и правых отделов сердца;
- ранний атеросклероз сосудов головного мозга, коронарных артерий.

Вторая группа – осложнения, связанные с изменениями аорты и коллатералей:

- образование аневризм пре– или постстенотического отдела аорты;
- образование аневризмы восходящей аорты и относительная аортальная недостаточность; образование аневризмы межреберных артерий;
- разрыв аневризмы.

Третья группа – осложнения, обусловленные вторичными процессами:

- эндокардит;
- эндоартит;
- кальциноз стенки аорты

Дифференциальный диагноз

Критический стеноз аортального клапана: систолический шум громче и грубее, чем при КА, хорошо определяется систолическое кошачье дрожание с эпицентром во II-III межреберье справа, а не слева. Пульс малый, медленный и редкий, АД не повышено. Характерным рентгенологическим признаком является «аортальная конфигурация сердца», отсутствует коллатеральное кровообращение.

АГ, не связанная с КА: характеризуется повышенным давлением одновременно как на верхних, так и на нижних конечностях.

Неспецифический аортоартрит: нет четкой симметричности поражения обеих конечностей, пульсация брюшной аорты хорошо сохранена (при коарктации снижена или отсутствует); нет коллатерального кровообращения.

Аневризма аорты: периферическая пульсация сохранена, нет характерного коллатерального кровообращения.

Методы инструментальной диагностики КА [6]

Обзорная рентгенография органов грудной клетки. Расширение восходящей аорты выявляется в виде криволинейной тени вдоль правого края грудины на рентгеновском снимке грудной клетки в переднезадней проекции. Рентгенологическими признаками КА называют западание тени сердца в виде цифры «три» в области ниже поперечной дуги и выше контура главной легочной артерии. При коарктации аорты, связанной с наличием больших коллатеральных сосудов, западание тени сердца может выглядеть в виде цифры «девять», определяется узурация ребер.

Эхокардиография. При доплеровском сканировании восходящего отдела аорты оценивается турбулентность потока и объем регургитации в фазу диастолы. При доплеровском сканировании нисходящего отдела аорты могут быть выявлены повышение градиента давления более 20 мм рт. ст. и развитые коллатерали. Очень важно измерить диаметр фиброзного кольца аортального клапана, синотубулярной зоны и восходящей аорты, анатомические особенности аортального клапана, а также размеры камер и функцию левого и правого желудочков.

КТ-ангиография позволяет определить локализации, протяженность, наличие сопутствующих аномалий.

МРТ является «золотым стандартом» при диагностике аневризмы интракраниальных артерий, а также используется для измерения градиентов давления в коллатеральных сосудах.

Рекомендации по диагностической тактике

1. Каждому пациенту с системной АГ во время физикального обследования необходимо проводить одновременную регистрацию пульса на плечевой и бедренной артериях, для того чтобы оценить хронометраж и амплитуду пульсации с целью выявления плечебедренной задержки, характерной для КА.

2. При подозрении на наличие КА предварительные сведения и оценку гемодинамики можно получить при помощи трансторакальной эхокардиографии.

3. Каждому пациенту с КА следует пройти, по крайней мере однажды, МРТ или КТ-исследование для полной оценки состояния грудной аорты и внутричерепных сосудов.

4. Устранение КА у пациентов подросткового возраста и взрослых часто в большинстве случаев не гарантирует излечения, и возможен рецидив АГ в отдаленном послеоперационном периоде, даже спустя несколько лет после хирургического вмешательства.

Рекомендации по тактике лечения

Артериальная гипертензия изначально требует назначения бета-блокаторов, ингибиторов АПФ или БРА. Выбор β -адреноблокаторов или вазодилататоров может отчасти зависеть от размера корня аорты, наличия аортальной регургитации или обоих этих признаков. [7]

Хирургическое вмешательство рекомендовано в следующих случаях:

- Пиковый градиент в области коарктации больше или равен 20 мм рт. ст.
- Пиковый градиент в области коарктации менее 20 мм рт. ст. при наличии значительного сужения в области перешейка аорты и выраженного коллатерального кровотока, подтвержденных диагностическими методами. [7,8]

Артериальная гипертензия при аортальной недостаточности

Аортальная недостаточность (АН) – порок сердца с нарушением гемодинамики, характеризующийся обратным током крови из аорты в левый желудочек в диастолу через дефект аортального клапана. АН может быть результатом врожденного порока развития створок аортального клапана и/или аномалии геометрии корня и восходящего отдела аорты. Дегенеративные изменения аортального клапана являются причиной около 2/3 всех случаев приобретенного порока клапана [12].

Механизмы развития АГ при АН

Аортальная регургитация приводит к сбросу части ударного объема обратно в левый желудочек, что обуславливает увеличение внутрижелудочкового давления и величины напряжения стенки миокарда. Диастолическое давление в левом желудочке, несмотря на большой конечно-диастолический объем, почти не повышается до тех пор, пока АН остается компенсированной. Нормальный сердечный выброс поддерживается за счет резкого увеличения ударного объема. Впоследствии податливость левого желудочка постепенно уменьшается вследствие фиброза миокарда, происходит декомпенсация. В результате постоянной перегрузки объемом, систолическая функция левого желудочка снижается, в нем возрастает конечно-диастолическое давление, происходит его дилатация, падает фракция выброса и уменьшается сердечный выброс.

Основными гемодинамическими эффектами АН являются [12]:

- Высокий ударный объем: повышение САД.

➤ Компенсаторная периферическая вазодилатация: низкое ДАД.

➤ Высокое значение пульсового АД.

➤ Повышение величины постнагрузки на миокард: эксцентрическая гипертрофия и увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка.

Особенности клинической картины АН

Пациенты с АН в стадии компенсации не отмечают субъективных симптомов, латентное течение порока может быть длительным – иногда на протяжении нескольких лет. На ранних стадиях АН симптомы беспокоят, главным образом, при нагрузке, а в дальнейшем возникают и в покое. Исключение составляет остро развившаяся АН, обусловленная расслаивающейся аневризмой аорты, инфекционным эндокардитом и другими причинами. [11]

Симптоматика АН обычно манифестирует с ощущений пульсации в сосудах головы и шеи, усиления сердечных толчков, что связано с высоким пульсовым давлением и увеличением сердечного выброса. Характерная для АН синусовая тахикардия субъективно воспринимается больными как учащенное сердцебиение. При выраженном дефекте клапана и большом объеме регургитации отмечаются мозговые симптомы: головокружение, головные боли, шум в ушах, нарушения зрения, кратковременные обморочные состояния, особенно при быстрой смене горизонтального положения тела на вертикальное. В дальнейшем присоединяется стенокардия, аритмия (экстрасистолия), одышка, повышенное потоотделение. Присоединение правожелудочковой недостаточности проявляет себя отеками на ногах, тяжестью и болями в правом подреберье. [12,14]

Увеличение пульсового давления и высокий ударный объем вызывают появление ряда *периферических признаков АН* [14]:

➤ бледность кожного покрова;

➤ отчетливая пульсация сонных артерий ("пляска каротид");

➤ пульсация височных и плечевых артерий;

➤ кивание головы при каждом ударе сердца (симптом Мюссе);

➤ пульсирующее сужение зрачков (симптом Ландольфи);

➤ капиллярный пульс – ритмичное изменение интенсивности окраски небного язычка и миндалин (симптом Мюллера), ногтевого ложа (симптом Квинке).

При осмотре определяются [14]:

➤ высокий и скорый пульс;

➤ усиленный и разлитой верхушечный толчок;

- расширенные влево и вниз границы сердца;
- САД чаще повышено до 160-180 мм рт. ст., а ДАД – резко снижено до 50-30 мм рт. ст.

При аускультации артерий [13]:

- над крупными сосудами выслушивается двойной тон Траубе;
- при надавливании стетоскопом на подвздошную артерию в области пауперной связки возникает двойной шум Дюрозье;
- в проекции бедренных артерий может выслушиваться «пистолетный» тон – если куполом фонендоскопа сдавить бедренную артерию можно выслушать двойной поступательно-возвратный шум Дюрозье.

При аускультации сердца отмечается [13,14]:

- Диастолический шум в зоне аортального клапана, который является характерным признаком АН и обусловлен обратным током крови из аорты в левый желудочек. Шум начинается сразу за II тоном, нередко заглушая его, постепенно ослабевает к концу диастолы. При перфорации створок шум приобретает звенящий, "музыкальный" оттенок. По мере развития сердечной недостаточности интенсивность и длительность диастолического шума уменьшается.

➤ Голодиастолический шум (в течение всей диастолы) максимально слышен на левой стеральной границе и лучше всего выслушивается в положении пациента сидя. Как правило, он дующий, с ранним пиком и декреcendo (снижением громкости).

➤ Если диастолический шум распространяется до правой стеральной границы, то в качестве причины АН необходимо обследовать корень аорты.

➤ Другой признак выраженной недостаточности аортального клапана – верхушечный диастолический низкочастотный шум Остина-Флинта. Он вызван потоком крови, направленным в переднюю створку, что обуславливает вибрацию и появление мезодиастолического шума ("пистолетный выстрел"), выслушиваемого на уровне бедренных артерий.

➤ При декомпенсации левого желудочка пульсовое давление уменьшается и на верхушке может возникать III тон. Третий тон сердца часто выслушивается как проявление перегрузки объемом, а не обязательно как признак сердечной недостаточности.

Методы инструментальной диагностики АН

Рентгенография: при хронической недостаточности клапана аорты умеренной и выраженной степени отмечается различная степень увеличения левого желудочка. Верхушка смещена книзу и влево во

фронтальной проекции. Часто тень сердца выходит за пределы левого купола диафрагмы.

Эхокардиография: главным признаком аортальной регургитации при одномерной эхокардиографии (М-режим) является диастолическое дрожание передней створки митрального клапана, возникающее под действием обратного турбулентного потока крови из аорты в левый желудочек (выявляется только случае, если регургитирующая струя крови направлена в сторону передней створки митрального клапана). Наибольшей информативностью в диагностике АН и определении ее тяжести обладает цветное доплеровское сканирование, при помощи которого определяется на время полуспада диастолического градиента давления между аортой и левым желудочком. Для принятия хирургических решений, важно различать три фенотипа восходящей аорты: аневризма корня аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы более 45 мм), аневризма восходящего отдела дуги аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы менее 40-45 мм) и изолированная аортальная недостаточность (все диаметры менее 40 мм). [11,12]

Рекомендации по тактике лечения

При лечении АГ у пациентов с хронической АН рекомендуется использовать дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов или иАПФ/БРА. Лекарственная терапия может приводить к симптоматическому улучшению у лиц с хронической тяжелой аортальной недостаточностью, которые не могут быть прооперированы. Оперированным пациентам, у которых сохраняются симптомы ХСН или АГ, могут быть назначены иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы. Учитывая наличие компенсаторной вазодилатации при АН, необходимо соблюдать умеренные и индивидуально подобранные дозировки ингибиторов АПФ. У пациентов с синдромом Марфана бета-блокаторы и/или лозартан могут замедлять дилатацию корня аорты и снижать риск аортальных осложнений; их следует рассматривать как на дооперационном, так и на послеоперационном этапе. [11]

Терапия вазодилататорами разработана для увеличения ударного объема и уменьшения аортальной регургитации и, как следствие, – снижения пристеночного напряжения миокарда и постнагрузки. Достижение целевого уровня САД не всегда возможно из-за увеличенного ударного объема и доза препарата не должна повышаться чрезмерно в попытке достигнуть этой цели. Терапия вазодилататорами не рекомендуется бессимптомным пациентам с легкой или умеренной АН и нормальной функцией левого желудочка в отсутствии системной ги-

пертензии, потому что эти пациенты имеют хороший прогноз и без терапии.

Если протезирование аортального клапана не противопоказано из-за дополнительных сердечных или внесердечных факторов, такие пациенты должны быть кандидатами на операцию, а не кандидатами на долговременную медикаментозную терапию. Решение о вмешательстве должно быть принято с учетом этиологии АН, ожидаемой продолжительности жизни и индивидуального хирургического риска пациента.[12]

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

НАА – неспецифический аортоартериит

САД – систолическое артериальное давление

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЛКА – левая коронарная артерия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

БЦА – брахиоцефальные артерии

КА – коарктация аорты

АН – аортальная недостаточность

ДАД – диастолическое артериальное давление

КТ – компьютерная томография

Эхо-КГ – эхокардиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

Контрольные вопросы

1. Опишите типы поражений коронарных артерий при неспецифическом аортоартериите
2. Опишите механизмы формирования АГ при коарктации аорты в условиях открытого и закрытого артериальных протоков
3. Перечислите гемодинамические эффекты аортальной недостаточности

Тест №15

Укажите периферические признаки аортальной недостаточности

- А. Приступы периферического вазоспазма, уплотнение височных артерий
- Б. Пульсация сонных артерий, капиллярный пульс
- В. Отсутствие пульса на плечевых артериях, сужение полей зрения
- Г. Гиперемия верхней половины туловища, тремор головы

Список литературы:

1. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. и соавт. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита: (Рук. для практ. врачей). – М.: ИРСИСЪ.– 2003 – 143 стр.
2. Аортоартериит неспецифический у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2016. – 29 стр.
3. Казтуганов Ж.К. Диагностика неспецифического аортоартериита. Журнал Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова. 2014; 3: 49-52.
4. Чихладзе Н.М. Артериальная гипертония у больных неспецифическим аортоартериитом. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 43–48. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.43-48
5. Гарькина С.В., Суркова Е.А., Медведева Е. А. и соавт. Артериальная гипертензия при системных васкулитах – только вершина айсберга. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015; 1: 39-47.
6. Хапченкова Д.С. Этиология и патогенез артериальной гипертензии при коарктации аорты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005; 6:27-31.
7. Коарктация аорты. Клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2020. – 44 стр.
8. Куриляк М.М. Современное представление о патогенезе, диагностике и лечении коарктации аорты. Вестник науки и образования. 2020; 19(97) Часть1: 108-110.
9. Сойнов И.А., Архипов А.Н., Кулябин Ю.Ю. и соавт. Артериальная гипертензия у детей после коррекции коарктации аорты: проблемы диагностики и лечения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;22(4):21-34. doi.org/10.21688/1681-3472-2018-4-21-34
10. Hager A., Kanz S., Kaemmerer H. et al. Coarctation long-term follow up: significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical resection of isolated coarctation even in the absence of recardation and prosthetic material. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134(3):738-45. PMID: 17723827. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.04.027
11. Baumgartner H., Falk V., Vax J.J. et al. Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):103–155.
12. Бокерия Л.А., Архипов А.Н., Болотова Е.В. и соавт. Клинические рекомендации по ведению больных с врожденными пороками сердца. М.: НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН – 2010. – 358 стр.
13. Манджони С. Секреты клинической диагностики.// Москва, Бином: 2004 – 604 стр.
14. Денисов И.Н., Мовшович Б.Л. Общая врачебная практика. Внутренние болезни– интернология. Практическое руководство. // Москва, ГОУ ВУ НМУ МЗ РФ: 2001.– 493 стр.

Глава 16. Вторичная эндокринная артериальная гипертензия

Теплова Н.В. , Баирова К.И.

Кафедра клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

В настоящее время одной из основных причин обращения пациентов к врачу поликлинического звена является повышение артериального давления (АД), преимущественно обусловленное эссенциальной или идиопатической АГ (гипертонической болезнью), которая составляет, по некоторым данным, приблизительно 75–85% общего количества диагностированных случаев АГ. Считается, что у остальных 15–25% пациентов с повышенным АД имеется заболевание, симптомом которого является АГ. В таких ситуациях АГ называется вторичной, или симптоматической [1-2].

Частой причиной вторичной АГ являются эндокринные заболевания, которые занимают второе место после реноваскулярных в структуре причин симптоматических АГ. При этом синдром АГ может быть, как первым проявлением эндокринных заболеваний, так и единственным клиническим симптомом эндокринной патологии. Таким образом, скрининг эндокринных АГ должен быть выполнен практически каждому пациенту с жалобами на повышенное давление.

Среди эндокринопатий наиболее частой причиной АГ является первичный гиперальдостеронизм. К менее распространенным причинам эндокринной АГ относят синдром Кушинга, феохромоцитому, заболевания щитовидной железы и гиперпаратиреоз. Эндокринная АГ составляет от 3 до 5% вторичных форм АГ [4,7].

Для диагностики вторичных форм АГ принципиально важно провести детальное обследование больного, начиная с рутинных методов: опроса, осмотра, лабораторной диагностики, и вплоть до выполнения сложных инструментальных исследований, чтобы исключить у пациента с АГ симптомы и признаки эндокринной патологии [см раздел 3, таблицу 1].

Как только установлен диагноз вторичной АГ, появляется возможность назначения патогенетической терапии, при этом в некоторых случаях к выздоровлению либо отсутствию потребности в пожизненном лечении может привести хирургическое вмешательство.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА, синдром Конна)

ПГА известен также как синдром Конна, названный в честь исследователя, который впервые описал заболевание, его распространенность и лечение. Понятие ПГА является собирательным, т.е. объединяющим различные клиничко-морфологические варианты ПГА, протекающие с супрессией ренина, увеличением экскреции калия, что может привести к гипокалиемии. Таким образом, скрининг для выявления ПГА целесообразен у пациентов с резистентной АГ, с гипокалиемией, с АГ и отягощенным семейным анамнезом по АГ или острому нарушению мозгового кровообращения, острой ишемии миокарда в молодом возрасте, а также у пациентов с АГ и инциденталомой надпочечников. Успех лечения и прогноз у этих пациентов напрямую зависят от своевременной постановки диагноза, правильного выбора диагностических методов и проведения адекватного лечения.

Эпидемиология ПГА

ПГА встречается у 5–10% пациентов с АГ [1-4]. Доказано, что только у 9–37% пациентов с ПГА имеется гипокалиемия [2-4]. Таким образом, наличие гипокалиемии имеет низкую положительную прогностическую ценность для диагностики ПГА.

Причины и формы ПГА:

- альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА);
- односторонняя гиперплазия коры надпочечников (мелко- либо крупноузловая);
- двусторонний идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников);
- семейный гиперальдостеронизм, встречается у 2% пациентов и разделяется на типы 1, 2 и 3:

О семейный гиперальдостеронизм 1-го типа (АКТГ -зависимый первичный гиперальдостеронизм) – заболевание с аутосомно-доминантным вариантом наследования. При нем мутация химерного гена *CYP11B1/CYPB2*, кодирующего 11-бета-гидроксилазу/альдостеронсинтазу, вызывает эктопическую экспрессию активности альдостеронсинтазы в производящей кортизол пучковой зоне, запуская гиперсекрецию минералокортикоидов, регулируемую АКТГ. При семейном гиперальдостеронизме 1-го типа мочевые гибридные стероиды, 18-оксикортизол и 18-гидроксикортизол почти в 20 раз выше, чем при спорадических альдостеромах. Заболевание часто

ассоциируется с аневризмой головного мозга и геморрагическим инсультом. Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа диагностируется на основании пробы Лиддла (дексаметазон принимают по 0,5 мг каждые 6 часов в течение 48 часов) при супрессии дексаметазоном альдостерона крови до почти неопределяемых уровней (ниже 4 нг/дл) или генетическим тестированием.

О Семейный гиперальдостеронизм 2-го типа, – семейно возникающая альдостерон-продуцирующая аденома и/либо двусторонняя идиопатическая гиперплазия; гиперальдостеронизм не зависит от АКТГ, генетический дефект не установлен, но вероятно связан с геном *CYP11 β 2*;

О Семейный гиперальдостеронизм 3-го типа отличается значительной гиперсекрецией 18-гидроксифлудрокортизона и 18-оксифлудрокортизона (в 10–1000 раз выше, чем у пациентов с другими вариантами первичного гиперальдостеронизма), а также устойчивостью к медикаментозному лечению. Таким пациентам проводят двустороннюю адреналэктомию. Кроме того, у пациентов с семейным гиперальдостеронизмом 3-го типа отмечается парадоксальное повышение альдостерона после приема дексаметазона на фоне атрофии клубочковой зоны, диффузной гиперплазии пучковой зоны и тяжелой АГ с раннего детства (приблизительно с 7 лет).

- Очень редко ПГА может быть следствием адренокортикального рака или односторонней гиперплазии надпочечников.

Клиническая картина

При ПГА увеличивается риск осложнений, связанных со специфическим поражением органов-мишеней: сердца, почек, сосудов. Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с ПГА увеличивается в 10–12 раз в сравнении с больными с эссенциальной АГ, сопоставимыми по возрасту, полу, степени повышения АД.

Характерна резистентная к лечению АГ, часто с тяжелым течением, которая может сопровождаться другими симптомами: мышечная слабость, полиурия, полидипсия, парестезии, судороги мышц, тетания (симптомы тяжелого дефицита калия и алкалоза); нормоволемия (в начальной стадии гиперволемия обусловлена задержкой натрия и воды в организме; спонтанный диурез и нормализация объема внеклеточной жидкости – феномен «ускользания» – вероятно связан с увеличенным выделением предсердного натрийуретического пептида). Выделяемый в избытке альдостерон, действуя синергически с ангиотензином II, приводит к некрозу, фиброзу и пролиферации миоцитов, гипертрофии

сердечной мышцы, перестройке и фиброзу сосудов и нарушает функцию эндотелия сосудов; в почках, особенно при увеличенном потреблении натрия в диете, приводит к повреждению средних и малых артериол и развитию нефропатии. Кроме того, при ПГА чаще, чем при эссенциальной АГ с нормальной секрецией альдостерона и при сопоставимом уровне АД, течение заболевания осложняется развитием инсультов, инфарктов миокарда, нарушений ритма сердца.

В группу риска по ПГА входят пациенты:

– молодого возраста с АГ и гипокалиемией, со снижением функционального состояния почек, семейной формой АГ, а также АГ, рефрактерной к лечению;

– пациенты, среди жалоб которых помимо АГ присутствуют мышечная слабость и парестезии.

Показания для прицельного диагностического поиска ПГА

- стабильно повышенное АД >150 мм рт. ст. (для систолического) и/или 100 мм рт. ст. (для диастолического), зафиксированное трижды в разные дни;

- АГ (АД $>140/90$ мм рт. ст.), устойчивая к комбинации 3 гипотензивных препаратов, включая мочегонное средство, или поддающаяся лечению (АД $140/90$ мм рт. ст.) четырьмя и более гипотензивными препаратами;

- АГ в сочетании с гипокалиемией, в том числе спровоцированной приемом диуретиков;

- АГ в сочетании с инциденталомой надпочечника;

- АГ с отягощенным семейным анамнезом по наличию АГ или инсульта в молодом возрасте (< 40 лет);

- АГ при наличии ПГА у члена семьи 1-й степени родства;

- АГ (АД $>140/90$ мм рт. ст.) в сочетании с ночным апноэ.

Диагностика и дифференциальная диагностика ПГА.

Диагностика ПГА проводится с использованием лабораторных и инструментальных методов обследования.

1. Гормональные исследования:

– забор крови для определения активности ренина плазмы (АРП) и концентрации альдостерона осуществляют утром, оптимально после 2-х часов пребывания пациента в вертикальном положении; у госпитализированных больных забор крови осуществляется двукратно (утром в лежачем положении и после 2 часов пребывания в вертикальном положении);

– перед проведением гормональных исследований ренин-ангиотензин-альдостероновой системы необходимо восполнить дефицит калия и отменить препараты, влияющие на калиево-натриевый обмен и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: за 4 нед. до исследования – спиронолактон, эплеренон, амилорид и другие диуретики (во избежание ложноотрицательного результата); за 2 нед. до исследования – β -блокаторы, клонидин, метилдопу (во избежание ложноположительного результата), а также дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ренина (тоже могут привести к ложноотрицательному результату).

Во время определения уровня гормонов при диагностике ПГА можно применять верапамил и α -адреноблокаторы. Если высокое АД требует использования других гипотензивных ЛС, это необходимо учесть при интерпретации результатов исследований [3-4].

2. Скрининговые исследования, альдостерон-рениновое соотношение (АРС). В настоящее время АРС является самым надежным и доступным методом скрининга ПГА. Определяется утром после 2 часов нахождения в вертикальном положении и после предварительной заместительной терапии калием (для обеспечения его сывороточной концентрации >4 ммоль/л).

Снижение АРП $<0,77$ нмоль/л/ч (1 нг/мл/ч), уровень альдостерона > 416 пмоль/л (15 нг/дл) и повышение АРС >30 является показанием для проведения функциональных тестов (стимуляция выделения ренина или супрессия выделения альдостерона). Скрининг не показан пациентам с гипокалиемией без другой явной причины, неопределяемой концентрацией ренина в плазме и концентрацией альдостерона >20 нг/дл. Таким пациентам можно выполнить визуализирующие исследования и в дальнейшем направить их на оперативное лечение без проведения подтверждающих тестов по угнетению секреции альдостерона.

С целью более точной диагностики ПГА проводят нагрузочные пробы, направленные на стимуляцию или супрессию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Применение подтверждающего теста уменьшает количество ложноположительных результатов по уровню АРС и является вторым этапом диагностики ПГА:

- тест с пероральной натриевой нагрузкой;
- нагрузочный тест с физиологическим раствором (ТФР);
- подавляющий тест с флудрокортизоном;
- тест с каптоприлом.

В качестве наиболее простого подтверждающего теста с высокой специфичностью, относительной безопасностью и удобством выполнения рекомендуется ТФР: инфузия 2 л 0,9% раствора NaCl в течение 4 ч с дальнейшим определением супрессии постинфузионного уровня альдостерона (в норме – менее 5 нг/дл, или 140 пмоль/л).

3. Визуализирующие методы исследования

Для определения тактики лечения пациентов с ПГА широко используется КТ надпочечников, по результатам которого может выявляться отсутствие изменений, односторонняя макроаденома (более 1 см), минимальное одностороннее утолщение ножек надпочечника, односторонняя микроаденома (менее 1 см), двусторонние макро- или микроаденомы (или комбинации).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не обладает преимуществом перед компьютерной томографией (КТ) в оценке форм ПГА, при этом имеет меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

Сравнительный селективный забор крови из вен надпочечников (ССВЗК) – это «золотой стандарт» диагностики для уточнения одностороннего или двустороннего характера секреции альдостерона у больных с ПГА. ССВЗК представляет собой достаточно сложное исследование, особенно на этапе канюлирования правой надпочечниковой вены (которая меньше, чем левая, и обычно впадает непосредственно в нижнюю полую вену, а не в почечную вену). Успешность проведения ССВЗК во многом зависит от опыта сосудистого хирурга. Использование ССВЗК в дифференциальной диагностике форм ПГА эффективно снижает риск необоснованной адреналэктомии, основанной на данных КТ, при относительно невысоком риске потенциальных осложнений процедуры.

Феохромоцитома и параганглиома

Феохромоцитома – это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Параганглиома – это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза. Мозговой слой надпочечника является одним из крупных параганглиев, поэтому надпочечниковые феохромоцитомы являются частным случаем параганглиомы. Примерно 80-85% опухолей хромаффинной ткани являются феохромоцитомой, в то время как 15-20% – параганглиомой [1,5-7]. Известно, что феохромоцитома

/параганглиома (ФХЦ/ПГ), как правило, вырабатывает катехоламины в больших количествах, и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, вплоть до смертельного исхода. Со временем увеличивающаяся в размерах опухоль может вызвать компрессионный синдром. Выявление образований надпочечников в рамках наследственных синдромов может быть поводом для своевременной диагностики и лечения других членов семьи пробанда.

Эпидемиология.

Распространенность ФХЦ/ПГ среди пациентов с АГ составляет 0,2-0,6% [1-4]. Они могут не диагностироваться при жизни. По данным аутопсии, ФХЦ/ПГ выявляется у 0,05-0,1% пациентов [4]. Примерно у 5% пациентов с инциденталомой надпочечника, обнаруженной во время анатомического вскрытия, диагностировали феохромоцитому. Феохромоцитомы обнаруживаются в любом возрасте, но с максимальной частотой – между 20 и 40 годами. Считается, что примерно 50% случаев появления феохромоцитомы обусловлено мутациями во время эмбрионального развития [5].

Клиническая картина.

Приблизительно у 15% пациентов феохромоцитомы не проявляется клиническими симптомами. АГ может быть пароксизмальной почти у половины пациентов с феохромоцитомой. Большинство пациентов имеют специфические признаки заболевания: головные боли, эпизоды тревоги, паники и учащенного сердцебиения, профузное потоотделение. Сочетание АГ с триадой признаков (головная боль, учащенное сердцебиение и профузное потоотделение) являются характерными для феохромоцитомы (чувствительность – 91%, специфичность – 94%) [1-6].

Диагностика феохромоцитомы и параганглиомы.

Показаниями для целенаправленного поиска феохромоцитомы являются:

- симптомы ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмального типа (АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость, сердцебиение),
- инциденталомы надпочечника (независимо от наличия АГ);
- симптомы ФХЦ/ПГ, спровоцированные медикаментозно (антагонисты дофамина, опиоиды, ингибиторы МАО, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или при повышении давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);

- отягощенный семейный анамнез;
- наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента;
- наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (МЭН 2А, МЭН 2В, болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром), нейрофиброматоз I типа)

Лабораторная диагностика

– определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов.

В случае положительного результата рекомендуется углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

Некоторые препараты, которые оказывают влияние на методы измерения или непосредственно на катехоламины, могут существенно искажать результаты лабораторного теста [Таблица 1].

Таблица 1

Перечень препаратов, влияющих на показатели метанефринов плазмы и мочи, и приводящих к ложноположительному результату

Препарат	Плазма		Моча	
	Норметанефрин	Метанефрин	Норметанефрин	Метанефрин
Ацетаминофен	++	-	++	-
Лабетолол	-	-	++	++
Соталол	-	-	++	++
α-Метилдопа	++	-	++	-
Трициклические антидепрессанты	++	-	++	-
Буспирон	-	++	-	++
Феноксibenзамин	++	-	++	-
Ингибиторы MAO	++	++	++	++
Симпатомиметики	+	+	+	+
Кокаин	++	+	++	+
Сульфасалазин	++	-	++	-

Примечание: ++ высокое увеличение; + умеренное увеличение; – без увеличения

Возможной причиной ложноположительного результата может быть физиологический стресс на фоне тяжелого заболевания и интенсивной терапии, и просто лабораторная ошибка. В таких случаях необходимо повторное тестирование после исключения всех возможных факторов влияния на показатели.

При сомнительных результатах возможно исследование плазменного хромогранина А или проведение пробы с клонидином. Чувствительность комбинации результатов плазменного хромогранина А и мочевых катехоламинов для феохромоцитомы достигает почти 100%. Клонидин – это центральный α_2 -адреномиметик, который ингибирует высвобождение норадреналина из периферических нервных окончаний, но не влияет на автономную опухолевую секрецию катехоламинов. Предполагается высокая специфичность теста – 100%, чувствительность 97%.

Всем пациентам с положительным результатом тестирования показано проведение дальнейшего диагностического обследования. Выбор дополнительного лабораторного исследования или переход на следующий уровень диагностики (визуализация) зависит от многосторонней клинической оценки.

Инструментальная диагностика

- При положительных результатах определения катехоламинов рекомендована компьютерная томография (КТ), обладающая лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ.

- КТ с контрастированием является превосходным визуализирующим методом для уточнения локализации ФХЦ/ПГ с чувствительностью 88-100%,

- МРТ рекомендовано пациентам при параганглиомах головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки,

- Сцинтиграфия с ^{123}I – или ^{131}I – метайодбензилгуанидином (I-МЙБГ) рекомендована при подозрении на метастатическое поражение, вненадпочечниковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ, при перспективе терапевтического использования ^{131}I -МЙБГ.

- При метастатической ФХЦ/ПГ рекомендована позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ), которая обладает большей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ.

Генетическое тестирование

Генетическое тестирование показано всем пациентам с ФХЦ/ПГ по ряду причин:

- 1) более трети всех пациентов с ФХЦ/ПГ имеют наследственные мутации;
- 2) более чем у 40% пациентов с мутацией SDHB выявляется злокачественная ФХЦ/ПГ;
- 3) диагностика наследственного синдрома у пробанда – залог своевременной диагностики и лечения других членов семьи;
- 4) возможность предимплантационной и пренатальной диагностики.

Синдромы, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, имеют четкие клинические признаки: нейрофиброматоз I типа, МЭН 2 типа, болезнь фон Гиппеля-Линдау, SDHB-параганглиомы (рак почек), триада Карни (параганглиомы, эпителиоидная лейомиосаркома желудка, хондромы легких) и синдром Карни – Стратакиса (параганглиомы и стромальная карцинома желудка).

Лечение.

1. Устранение АГ с помощью комбинации альфа- и бета-блокаторов.

2. Оперативное лечение. Всем пациентам с подозрением на ФХЦ/ПГ рекомендована предоперационная подготовка α -адреноблокаторами. Исключением являются пациенты с гормонально-неактивными опухолями головы и шеи. Пациентам с надпочечниковой феохромоцитомой рекомендуется проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ/ПГ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных параганглиом малого размера.

Гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидной железы. ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как

следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. У больных с первичным гиперпаратиреозом АГ наблюдается в 40% случаев [1-2].

Для коррекции АД у пациентов ПГПТ может потребоваться многокомпонентная антигипертензивная терапия. Пациенты с тяжелой АГ обычно отличаются повышенной экскрецией кальция по сравнению с пациентами без гипертензии, вследствие чего гиперсекретируется паратгормон. Кратковременное повышение паратгормона и кальция оказывает сосудорасширяющее действие, однако хронический гиперпаратиреоз и гиперкальциемия сопровождаются АГ с развитием эндотелиальной дисфункции. После паратиреоидэктомии возможно уменьшение количества и дозы гипотензивных препаратов или их полная отмена. При синдромах множественной эндокринной неоплазии АГ у больных с гиперпаратиреозом может быть связана с наличием феохромоцитомы.

Болезнь Иценко-Кушинга и синдром Иценко–Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга и синдром Иценко–Кушинга – гиперкортицизм, обусловленный повышением содержания в крови эндогенных и экзогенных глюкокортикоидов. Эндогенные глюкокортикоиды появляются вследствие их гиперпродукции корой надпочечников при наличии:

- глюкостеромы;
- гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза (наличие аденомы; в этом случае говорят о болезни Иценко–Кушинга);
- секретирующей АКТГ опухоли различных органов (в первую очередь, легких).

АГ ассоциируется с гиперкортицизмом приблизительно в 80% случаев у взрослых [1-4]. У 30% пациентов после оперативного лечения АГ не регрессирует [1]. Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма целесообразно в следующих случаях:

- у молодых людей 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);
- у пациентов с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма;

– у пациентов со случайно выявленным новообразованием надпочечника;

– у пациентов любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или АГ в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела;

– у пациентов с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет.

В первую очередь необходимо определить наличие у пациента признаков гиперкортицизма, а именно:

- клинических признаков (характерный внешний вид, остеопороз, проявления гирсутизма, изменение психики и др.);

- данных гормонального обследования (резко повышенный уровень кортизола и АКТГ в крови, свободного кортизола и 17-ОКС в моче, высокая дексаметазоновая проба);

- данных УЗИ, КТ, МРТ надпочечников и головного мозга.

Имеется несколько механизмов повышения АД при синдроме Кушинга: увеличение выработки печенью ангиотензиногена и нагрузки на сердце глюкокортикоидами, уменьшение выработки простагландинов вследствие ингибирования фосфолипазы А, повышение инсулинорезистентности, гиперактивация 11β -HSD и стимуляция минералокортикоидных рецепторов. Было показано, что дефицит витамина D может быть триггером повышенного сердечно-сосудистого риска и гиперкортицизма, что сопряжено с инсулинорезистентностью и нарушением работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Применяется хирургическое лечение: удаление кортикостеромы или кортикотропиномы либо АКТГ-секретирующей опухоли. Гипокалиемию обычно корректируют антагонистами минералокортикоидных рецепторов

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) – это клинический синдром, развивающийся при заболеваниях щитовидной железы и обусловленный избытком тиреоидных гормонов. Более 80% случаев тиреотоксикоза обусловлены диффузным токсическим зобом [1-3]. Кроме того, причинами тиреотоксикоза могут быть узловой (многоузловой) токсический зоб, острый или подострый тиреоидит, медикаментозный тиреотоксикоз (при передозировке препаратов тиреоидных гормонов) и гормонально активная аденома гипофиза (тиреотропинома). Причина повышения АД – негативное влияние избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему,

который проявляется в активации симпатoadреналовой системы, повышении плотности и чувствительности адренорецепторов (в первую очередь бета-адренорецепторов) к действию катехоламинов, что приводит к увеличению показателей сократительной способности миокарда, сердечного выброса, ЧСС, повышению систолического АД с развитием систолической АГ, которая часто регрессирует после достижения эутиреоза. Пациентам с манифестным тиреотоксикозом во время приема тиреостатиков с целью достижения эутиреоза целесообразно назначение β -адреноблокаторов. Субклинический гипертиреоз также может способствовать развитию АГ и гипертрофии ЛЖ.

Гипотиреоз

Гипотиреоз – клинический синдром, вызванный длительным, стойким дефицитом гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Определенную роль в развитии АГ у больных гипотиреозом играет задержка натрия и воды в тканях, обусловленная избытком кислых гликозаминогликанов и повышением концентрации вазопрессина, а также атерогенная дислипидемия. К узловым звеньям патогенеза АГ при гипотиреозе относят снижение эндотелий – и NO-зависимой вазодилатации, снижение уровня предсердного натрийуретического фактора. Большинство исследователей отмечен низкорениновый характер симптоматической АГ при гипотиреозе. Имеются положительные корреляции между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и диастолическим АД. Общепринятым фактом считается повышение при гипотиреозе содержания холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, фосфолипидов; при этом содержание липопротеидов высокой плотности остается нормальным или снижается. Атерогенная дислипидемия является существенным фактором, усугубляющим сердечно-сосудистый риск при гипотиреозе, роль которой особенно проявляется в случае повышенного АД. После назначения заместительной терапии L-тироксинот и достижения адекватной компенсации гипотиреоза отечный синдром купируется и АД нормализуется.

Акромегалия

Акромегалия – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характери-

зующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма. Чаще всего акромегалией заболевают между 20 и 40 годами, но иногда наблюдается ее возникновение в возрасте старше 50 лет [1-3].

К патогенетическим механизмам АГ при акромегалии относят: увеличение реабсорбции натрия в почках под влиянием избытка гормона роста, что приводит к возрастанию объема циркулирующей плазмы крови, избыток гормона роста также приводит к блокаде инсулиноподобным фактором роста-1 натрийуреза, и задержке жидкости. Кроме того, происходит стимуляции роста гладкомышечных клеток из-за хронического избытка гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1. Результатом является возрастающее сосудистое сопротивление и АГ. Течение сопутствующей патологии при акромегалии (АГ, дислипидемия, сахарный диабет и кардиомиопатия) может улучшиться даже при частичном контроле гиперсекреции соматотропина.

Метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание четырех кардиометаболических факторов риска: ожирения, дислипидемии, АГ и нарушенной толерантности к глюкозе или сахарного диабета. Его называют смертельным квартетом. Инсулинорезистентность ассоциируется с АГ и вызывает сосудистую дисфункцию. Избыток веса повышает риск АГ на 70%, увеличивает риск терминальной стадии почечной недостаточности. При инсулинорезистентности отмечена задержка натрия в организме и гиперактивация адренергической нервной системы. При ожирении высокий уровень адипокинов (биоактивные пептиды, секретируемые жировой тканью) дополнительно стимулирует инсулинорезистентность, нарушает липидный обмен и ухудшает течение АГ.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ПГА – первичный гиперальдостеронизм
АПА – альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника
АКТГ – адренкортикотропный гормон
АРП – активность ренина плазмы
АРС – альдостерон-рениновое соотношение

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
иАПФ– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
МАО – ингибиторы моноаминоксидазы
КТ – компьютерная томография
ЛС – лекарственные средства
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
I-МЙБГ – метайодбензилгуанидин
ПЭТ/КТ18F-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в сочетании с компьютерной томографией
ПППТ - первичный гиперпаратиреоз
ПГА – первичный гиперальдостеронизм
СТГ– соматотропный гормон
ССВЗК – сравнительный селективный забор крови из вен надпочечников
ТТГ – тиреотропный гормон
ТФР – тест с физиологическим раствором
ФХЦ/ПГ – феохромоцитома /параганглиома
SDHB – пукцинатдегидрогеназа субъединица В
МЭН 2 типа – множественная эндокринная неоплазия второго типа

Контрольные вопросы

1. Перечислите эндокринные причины вторичной АГ
2. Какие признаки указывают на возможный гиперальдостеронизм?
3. Опишите три возможных варианта семейного гиперальдостеронизма
4. Перечислите характерные клинические проявления феохромоцитомы
5. Перечислите препараты, которые могут исказить результаты лабораторного исследования метанефринов
6. Перечислите показания для обследования с целью исключения эндогенного гиперкортицизма
7. Опишите механизм формирования АГ на фоне гипертиреоза
8. Опишите механизм формирования АГ на фоне акромегалии

Тест №16

Выберите утверждение, верное в отношении первичного гиперальдостеронизма:

- А. Всегда сопровождается гипокалиемией
Б. Исследование РААС необходимо проводить на фоне обычной дозы калийсберегающих диуретиков
В. Термин применяется для группы состояний, при которых гиперсекреция альдостерона обусловлена опухолью коры надпочечников
Г. Мышечная слабость обусловлена гипокалиемией

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество: сайт. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения: 20.02.2021). – Текст: электронный.
2. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия / Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Платонова Н.М. // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44(4) апрель -май. – С. 501–512.
3. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма / Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – № 4. – С. 75–85.
4. Seccia TM, Caroccia B, Maiolino G, Cesari M, Rossi GP. Arterial Hypertension, Aldosterone, and Atrial Fibrillation. Curr Hypertens Rep. 2019; Nov 18;21(12):94. doi: 10.1007/s11906-019-1001-4.
5. JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. Circulation. 2018 Aug 21;138(8):823-835. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033597.
6. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. Am Fam Physician. 2010 Dec 15;82(12):1471-8.
7. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. Am Fam Physician. 2017 Oct 1; 96(7):453-461

Глава 17. Вторичная нейрогенная артериальная гипертензия

Теплова Н.В., Путилина М.В.

Кафедра клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ ФГАОУ
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Вторичная нейрогенная артериальная гипертензия (ВНАГ) – состояние, характеризующееся повышением артериального давления (АД) вследствие повреждений или заболеваний головного и спинного мозга [1].

Этиология

Причины развития ВНАГ, в первую очередь, связаны с сосудистыми заболеваниями, опухолями, воспалительными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС). Посткоммоционный и контузи-

онный синдромы при черепно-мозговых травмах, поражение периферических нервных стволов также могут провоцировать повышение АД. Кроме того, возможно развитие нейрогенной АГ вследствие перестройки диэнцефально-гипоталамических структур головного мозга.

Среди наиболее частых причин ВНАГ указывают [2,3]:

- психогенную гипертензию,
- повышение АД при гипоталамическом синдроме,
- синдром Райли-Дея (семейная вегетативная дисфункция),
- бульбарный полиомиелит,
- острое повышение внутричерепного давления,
- острое повреждение (перерыв) спинного мозга,
- полиневрит (у больных с острой порфирией и/или отравлением оловом),
- при нарушениях мозговой гемо и /или ликвородинамики,
- сосудистые заболевания головного мозга (инсульты, острая гипертоническая энцефалопатия),
- опухоли мозга,
- хронический дыхательный ацидоз.

Клинические проявления ВНАГ варьиабельны при различных заболеваниях (от симпатoadреналовых пароксизмов до стойкой АГ).

Психогенная гипертензия

По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с АГ распространенность психических расстройств значительно выше, чем в популяции. Причинно-следственные связи между АГ и нарушениями тревожно-депрессивного спектра носят двусторонний характер. С одной стороны, цереброваскулярное заболевание может быть непосредственной причиной «органической» (сосудистой) депрессии, а с другой – наличие аффективных нарушений повышает как напрямую, так и опосредовано риск возникновения и неблагоприятного течения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний за счет увеличения уровня кортизола, активации тромбоцитов и симпатoadреналовой системы, повышения уровня воспалительных показателей крови [4].

Гипоталамический синдром

Гипоталамический синдром – симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся нейроэндокринными, вегето-сосудистыми, психо-эмоциональными нарушениями. Развивается преимущественно у лиц подросткового и репродуктивного возраста. В развернутую стадию заболевания наблюдается повышение уровня экскреции адреналина, норадреналина и серотонина, что указывает на активацию симпатoadреналовой системы. Со стороны сердечно-сосудистой системы часто обнаруживается АГ (в 55-75% случаев заболевания). Ей обычно предшествует нейроциркуляторная дистония. У части больных наблюдается кризовое течение АГ, но у некоторых пациентов наблюдается стойкая АГ [5].

Семейная вегетативная дисфункция (синдром Райли-Дея)

Синдром Райли-Дея – это аутосомно-рецессивное заболевание с поражением периферической нервной системы, характеризующееся уменьшением количества немиелинизированных нервных волокон болевой, температурной и вкусовой чувствительности. Также выявляется дефицит миелинизированных афферентных нервных волокон, которые проводят импульсы от мышечных веретен и сухожильного комплекса Гольджи. Основными проявлениями заболевания являются нечувствительность к боли, отсутствие слезоотделения, медленное физическое развитие, лабильное АД (периодические АГ и ортостатическая гипотензия) [6].

Внутричерепная гипертензия

Внутричерепная гипертензия – это повышение давления ликвора на вещество головного мозга при избыточном накоплении ее в желудочках мозга и под оболочками мозга, возникающем в результате препятствия оттоку, избыточного образования или нарушения его обратного всасывания.

При этом наступает раздражение и повреждение гипоталамуса, продолговатого мозга, ретикулярной формации и других участков ЦНС, регулирующих АД. Это приводит к усилению активности центральных отделов симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, т.е. наступает преобладание прессорных нейрогенных гуморальных механизмов над депрессорными. В

результате повышается ОПСС, усиливается деятельность сердца, возрастает объем циркулирующей крови, АД повышается. При дислокации и вклинении стволовых структур мозга в большое затылочное отверстие возникают брадикардия, нарушение дыхания, снижается или пропадает реакция зрачков на свет, повышается АД, возможна смерть больного [7].

Повреждения спинного мозга

Симптомы повреждения спинного мозга зависят от его локализации. Перерыв спинного мозга приводит к потере чувствительности и двигательных функций всех органов и частей тела, находящихся ниже уровня повреждения.

Наиболее серьезные повреждения спинного мозга приводят к нарушению работы желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, нарушениям дыхания, сердечного ритма и АД. Развитие АГ у пациентов с повреждениями спинного мозга связано с несколькими механизмами, которые будут обсуждаться ниже [1].

Острые порфирии

Острые порфирии обусловлены дефицитом некоторых ферментов биосинтеза гема, приводящим к накоплению предшественников гема, которые вызывают периодические приступы боли в животе и неврологические симптомы или то и другое вместе (нейровисцеральные проявления). Характерен избыток катехоламинов, который вызывает беспокойство и тахикардию. В редких случаях катехоламиновые аритмии являются причиной внезапной смерти. Лабильная АГ с транзиторными подъемами АД, если ее не лечить, приводит к изменениям сосудов, ведущим к формированию стабильной АГ [8].

Синдром гемо–ликвородинамических нарушений

Этот синдром определяется совокупностью признаков поражения головного мозга при различных состояниях неинфекционного генеза (острое нарушение мозгового кровообращения, окклюзионная гидроцефалия, новообразование головного мозга). Клинически синдром проявляется общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматикой. Вегетативные расстройства отмечаются при инсультах в стволе мозга, где располагаются вегетативные ядра черепных нервов,

лимбико-ретикулярная формация, а также при полушарной локализации. Это объясняется тесной морфофункциональной связью полушарий с неспецифическими образованиями вегетативной нервной системы. Отклонения, возникающие в регулирующих отделах ЦНС, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, таким образом, могут быть наиболее ранними прогностическими признаками неблагополучия пациента. Изменение деятельности сердечно-сосудистой системы является одним из информативных индикаторов этих отклонений [1].

Острая гипертоническая энцефалопатия (ОГЭ)

ОГЭ представляется как клинический синдром, возникающий в результате резкого повышения АД и характеризующийся интенсивной продолжительной цефалгией, нарушением сознания, эпилептическими пароксизмами, нарушением зрения. Продолжительность ОГЭ колеблется от 2-3 часов до 1-2 суток. Патогенез связан со срывом реакции ауторегуляции мозгового кровотока. В ответ на быстрое и значительное повышение АД, которое может достигать 250-300/130-170 мм рт.ст., рефлекторного сужения интракраниальных сосудов не происходит, а напротив – наступает их паралитическое расширение в определенных участках сосудистого русла. При этом повышается проницаемость сосудистых мембран гематоэнцефалического барьера. В результате увеличения внутрисосудистого гидродинамического давления возникает фильтрация в ткань мозга богатой белком составляющей плазмы, то есть развивается вазогенный отек головного мозга. В таких условиях снижается кровообращение в мозговой ткани в связи с ухудшением реологических свойств крови за счет уменьшения плазменной составляющей, повышения деформируемости эритроцитов, агрегационной активности тромбоцитов. Кроме того, развивается компрессия участков микроциркуляторного русла отеком мозговой тканью, что приводит к редукции локального кровотока. Развившиеся дисгемические расстройства способствуют усилению циркуляторной гипоксии и ишемии мозга [9,10].

Ишемический инсульт (ИИ)

ИИ (синоним: инфаркт мозга) – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сопровождающееся стойкими общемозговыми и очаговыми симптомами, развивающимися вследствие патоло-

гической (некроз) и физиологической (апоптоз) гибели вещества мозга [11].

По данным Национальной Ассоциации по Борьбе с Инсультами, ежегодно в Российской Федерации инсульт переносят 450 000 человек [11]. Основными факторами риска ИИ являются заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз, АГ. В тоже время, ИИ сам может стать причиной АГ.

В первые часы острейшей стадии ИИ повышение АД представляет собой компенсаторный механизм, способствующий увеличению церебрального перфузионного давления, для обеспечения зоны пенумбры (ишемической полутени) оксигенированной кровью. У большинства пациентов (около 70%) АГ в течение первой недели купируется самостоятельно, однако при высоких цифрах (САД > 220 мм рт.ст. или ДАД > 120 мм рт.ст.) требуется антигипертензионная терапия (Таблица 1) [11].

Таблица 1

**Время снижения и целевые цифры АД у пациентов
с ишемическим инсультом [11]**

Заболевание	Время снижения и целевое снижение АД
Ишемический инсульт и АД: САД > 220 мм рт.ст. или ДАД > 120 мм рт.ст у пациентов, не имеющих показаний для реперфузионной терапии	Рекомендуется снижение АД на 15% в течение первых 24 часов от начала инсульта
Ишемический инсульт и АД: САД > 220 мм рт.ст. или ДАД > 120 мм рт.ст. у пациентов с АГ	Рекомендуется постепенное и плавное снижение уровня АД, стабилизация и поддержание уровня АД на 15-20 мм рт.ст. выше уровня среднего уровня АД (при наличии анамнестических данных).
Ишемический инсульт с показаниями к тромболитической терапии и АД: САД > 185 мм рт.ст. или ДАД > 110 мм рт.ст.	1 час, снижение АД на 15%
Острая диссекция аорты	Немедленное снижение САД <120 мм рт.ст. и ЧСС <60 в 1 мин

В настоящее время отсутствуют рекомендации по предпочтительному назначению того или иного препарата, снижающего АД. Главное требование к назначению – эффективность снижения. Важно отметить, что при интенсивном снижении, рекомендован контроль АД

каждые 15 минут, следует избегать резкого снижения. Плановое снижение АД в острейшем периоде инсульта не рекомендуется. Исключения составляют пациенты с острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, острой почечной недостаточностью, гипертонической энцефалопатией или диссекцией аорты; для них безопасным считается снижение АД не менее чем на 15% [11].

После перенесенного ИИ или транзиторной ишемической атаки назначение антигипертензивной терапии с целью снижения риска повторного сосудистого события рекомендовано сразу или через несколько дней после острого сосудистого события [11].

Многие из изменений, вызванных нарушением системы регуляции при ИИ, связаны с неблагоприятным клиническим исходом. Например, повышенная концентрация норадреналина после инсульта является предиктором неблагоприятного исхода. Кроме того, наличие стрессовой гипергликемии, возникающей чаще всего при инфарктах островковой зоны, связано с большими размерами инфаркта и плохим неврологическим исходом. В своих исследованиях Nakan Ay и Murat Arsava (2008) показали, что автономная дисрегуляция в сочетании с такими факторами, как лихорадка, лейкоцитоз, полицитемия, воспаление и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, могут привести к росту ишемического повреждения мозга. По мнению авторов, АГ также может быть включена в этот список на основании того, что высокое АД во время острого ишемического инсульта связано с плохим прогнозом [17].

Геморрагический инсульт

Геморрагический инсульт (ГИ) – острое нарушение мозгового кровообращения вследствие разрыва артерии с кровоизлиянием непосредственно в ткань и/или под оболочку и/или в желудочки головного мозга [12]. Этот термин чаще всего используют для обозначения внутримозгового кровоизлияния (ВМК), вызванного различными причинами: гипертонической болезнью, амилоидной ангиопатией, разрывом сосудистых аневризм [13].

При осмотре пациента с ГИ в первые часы могут выявляться менингеальные знаки (светобоязнь, определяется положительный скуловой симптом Бехтерева). В дальнейшем развивается ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига, Брудзинского. У пожилых пациентов (в 1/3 случаев) менингеальные симптомы отсутствуют. Характерна вегетативная дисфункция в виде гиперемии кожного по-

крова, потливости, хриплого дыхания. Повышение АД у пациентов с ГИ также объясняется вегетативными реакциями. Дыхание при нарушении бодрствования может становиться стридорозным или типа Чейна-Стокса. Нарушение сознания (оглушение, кома) являются прогностически неблагоприятными признаком. Возможно возникновение эпилептического приступа, психомоторное возбуждение. Очаговая неврологическая симптоматика зависит от локализации ГИ [12].

В острейшем периоде подтвержденного ГИ в первые 24 часа рекомендуется осторожное снижение цифр АД в условиях его непрерывного мониторингирования. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации совместно с ассоциацией изучения ишемического инсульта по диагностике и лечению спонтанных ВМК, пациентам с уровнем систолической АГ от 150 до 220 мм рт. ст. при отсутствии противопоказаний к гипотензивной терапии, является безопасным агрессивное снижение САД до 140 мм рт. ст. (класс I, уровень доказательности A) и эффективным для улучшения функциональных исходов (класс IIa, уровень доказательности B) [10]. Снижение цифр САД более, чем на 60 мм рт. ст., связано с неблагоприятными 90-дневными исходами (оценка по модифицированной шкале Рэнкин 3 и более баллов). Пациентам с ВМК и уровнем систолического АД ≥ 220 мм рт. ст. целесообразно осторожное снижение АД посредством внутривенных гипотензивных препаратов до < 180 мм рт. ст. (класс IIa, уровень доказательности B). Не рекомендовано немедленное снижение АД при систолическом АД < 220 мм рт. ст. (класс III, уровень доказательности A). [3]

В качестве антигипертензионных средств используют эналаприл, бета-блокаторы и антагонисты кальция. Выбор препарата должен учитывать скорость наступления и продолжительность эффекта, способ введения (болюсно или в виде инфузии), сопутствующие заболевания, потенциальные нежелательные явления и опыт применения в конкретном учреждении [12].

Опухоли мозга

Впервые пароксизмальную АГ у пациентки с опухолью III желудочка мозга описал W.G. Penfield в 1929 году. В настоящее время клинические проявления повышения АД, сопровождающееся повышением внутричерепного давления при различной патологии нервной системы (опухолях, травмах, отравлениях тяжелыми металлами и др.), описывают общим термином – «синдром Пенфилда».

Синдром Пенфилда характеризуется пароксизмальным повышением АД, сильной головной болью, выраженным головокружением, потливостью, тахикардией, слюнотечением, кожными вазомоторными реакциями, болями в животе, судорожными припадками, нистагмом. В моче пациентов увеличивается количество катехоламинов. Подобное сочетание симптомов, иногда имитирующее гипертонический криз при феохромоцитоме (псевдофеохромоцитоме), часто встречается при опухлях задней черепной ямки или астроцитоме [13].

Хронический дыхательный ацидоз

У пациентов с хроническим дыхательным ацидозом, связанным с задержкой CO₂, реализуются центральные нейрогенные механизмы, приводящие к развитию резистентных форм АГ или самостоятельному развитию ВГ. Особенно это важно понимать при наличии у пациента с АГ сопутствующих заболеваний. При сочетании ожирения, синдрома апноэ во сне, сахарного диабета говорят о синдроме Пиквика.

Синдром Пиквика – наследственный симптомокомплекс, который формируется в результате хронического воздействия гипоксемии и гиперкапнии на гипоталамус и другие центры нервно-эндокринной регуляции. Клинически проявляется ожирением, выраженной сонливостью, некоординированными мышечными подергиваниями перед засыпанием, одышкой, полицитемией, развитием легочного сердца. Постоянный признак – стойкое повышение АД [14].

Синдром обструктивного апноэ во время сна

Синдром обструктивного апноэ во время сна – расстройство дыхательной функции, характеризующееся периодическими остановками дыхания во сне. Кроме ночных остановок дыхания, для синдрома сонных апноэ характерны постоянный сильный храп и выраженная дневная сонливость. Остановка дыхания во сне является потенциально опасным для жизни состоянием, сопровождающимся гемодинамическими расстройствами и нестабильной сердечной деятельностью. Клиническая картина характеризуется появлением храпа, эпизодов остановок дыхания (апноэ) во сне, головными болями (чаще утренними), дневной сонливостью, никтурией (≥ 3 раз за ночь). Часто развивается у пациентов с ожирением (окружность шеи у мужчин ≥ 43 см, у женщин – ≥ 40 см) [15].

Нейрогенные факторы также играют роль в патогенезе других форм вторичной АГ (при эндокринных расстройствах, реноваскулярной АГ). Например, при стенозе почечной артерии поздние церебральные эффекты ангиотензина II могут преобладать над его периферическими эффектами, особенно при снижении циркулирующих уровней. В то же время повышенная активность афферентных почечных нервов может быть дополнительным фактором развития АГ, особенно при заболеваниях паренхимы почек [14].

Патогенетические механизмы ВНАГ

Патогенетический механизм развития АГ при заболеваниях или повреждениях ЦНС, складывается из нескольких компонентов, которые в той или иной мере реализуются при различных состояниях [1,3,5,8,14]:

1. *Нарушение афферентной нервной системы в виде повреждения или инактивации барорецепторов* приводит к повышенной церебральной прессорной активности. Инактивация барорецепторов типична для пациентов с перемежающейся порфирией (при развитии гипертонического криза), с синдромом Гийена-Барре. У пациентов с тетраплегией пароксизмальная АГ является следствием повышенной активности спинномозгового симпатического рефлекса, которая не блокируется из-за перерыва шейного отдела спинного мозга.

2. *Нарушение центров продолговатого мозга, ответственных за изменения АД.* В продолговатом мозге локально располагаются прессорные зоны, контролирующие деятельность сердечно-сосудистой системы и, в частности, АД, но помимо них существует аналогичное количество депрессорных зон, повреждение которых также приводит к развитию АГ. Локальные разрушения или внешняя компрессия продолговатого мозга могут приводить к развитию АГ, при которой параллельно отмечается подъем внутричерепного давления.

3. *Нарушения высших центров головного мозга.* В эту группу следует отнести АГ, развивающиеся вследствие эмоциональных или стрессорных воздействий. Однако не существует доказательств того, что эмоциональный стресс приводит к стойкой АГ.

4. *Нарушение спинного мозга и эфферентного звена нервной системы.* Повышение сосудистого тонуса может вызывать АГ независимо от вышерасположенных центров, а спинальные рефлексы способствуют повышению АД даже после полного пересечения спинного мозга. У пациентов с поперечным повреждением спинного мозга (чаще

на уровне Th5, иногда Th6) с тетраплегией и тазовыми нарушениями описаны пароксизмальные подъемы АД. Непосредственной причиной пароксизмов могут служить переполнение мочевого пузыря, растяжение прямой кишки каловыми массами, раздражение мочевыми /каловыми катетерами.

5. *Снижение мозгового кровотока*, гипоксия тканей мозга при острых сосудистых заболеваниях обуславливают дисфункцию регуляторных механизмов ЦНС, в частности, регулирующих сердечно-сосудистую деятельность, что в конечном счете может приводить к вторичным гипоксическим поражениям мозга с развитием диапедезных геморрагий, очагов некроза с формированием кист, лакун, более многочисленных в области базальных ганглиев [4].

6. *Другие факторы*

Развитие нейрогенной АГ часто связывают с воспалением ядер переднего и заднего мозга, контролирующих эфферентную передачу от центральных путей к периферии. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) оказывает модулирующее действие на центральную и периферическую симпатическую нервную систему. Хроническое системное воспаление и ангиотензин II, вероятно, тоже воздействуют на одни и те же сигнальные пути, что в конечном итоге приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов в ядрах мозга, контролирующих сердечно-сосудистую функцию [16].

Список сокращений

АД – артериальное давление

ВГ – вторичная гипертензия

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ВНАГ – вторичная нейрогенная артериальная гипертензия

ГИ – геморрагический инсульт

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИИ – ишемический инсульт

ОГЭ – острая гипертоническая энцефалопатия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

САД – систолическое АД

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

IL-1 β – интерлейкин-1 β

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

Контрольные вопросы

1. Перечислите наиболее частые причины вторичной нейрогенной АГ
2. Перечислите характерные признаки синдрома Райли-Дея

3. Опишите механизма развития АГ при внутричерепной гипертензии
4. Опишите механизм развития АГ при повреждении спинного мозга
5. Опишите механизм развития острой гипертонической энцефалопатии
6. Перечислите характерные признаки синдрома Пенфилда

Тест № 17

Укажите характерные признаки синдрома обструктивного апноэ во время сна

- А. Ночные остановки дыхания, никтурия, утренние головные боли
- Б. Ночные приступы бронхиальной астмы, сопровождающиеся резким повышением АД
- В. Ночная АГ, сопровождающаяся чувством нехватки воздуха
- Г. Полиурия, полидипсия, гипервентиляция

Список литературы

1. Kotliar C, Obregón S, Koretzky M, Botto F, Di Leva A, Boscaro M, Ali A, Ferdinand KC. Improved identification of secondary hypertension: use of a systematic protocol. *Ann Transl Med.* 2018 Aug;6(15):293. doi: 10.21037/atm.2018.06.25. PMID: 30211181; PMCID: PMC6123210.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Denison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15;71(19):2275-2279. PMID: 29146535.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
4. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014. – №9. – С. 119–123.
5. Rigas, A., Farmakis, D., Papingiotis, G. et al. Hypothalamic dysfunction in heart failure: pathogenetic mechanisms and therapeutic implications. *Heart Fail Rev* 23, 55–61 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9659-7>
6. Carroll MS, Kenny AS, Patwari PP, Ramirez JM, Weese-Mayer DE. Respiratory and cardiovascular indicators of autonomic nervous system

- dysregulation in familial dysautonomia. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jul;47(7):682-91. doi: 10.1002/ppul.21600. Epub 2011 Dec 13.
7. Wall M., McDermott MP., Kieburz KD., Corbett JJ., Feldon SE., Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, Kupersmith MJ Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial *JAMA.* 2014 April 23; 311(16): 1641–1651 doi: 10.1001/jama.2014.3312.
 8. Wang B, Rudnick S, Cengia, Bonkovsy HL: Acute hepatic porphyrias: Review and recent progress. *Hepatology Communications* 3:193–206, 2019.
 9. Kotliar C, Obregón S, Koretzky M, Botto F, Di Leva A, Boscaro M, Ali A, Ferdinand KC. Improved identification of secondary hypertension: use of a systematic protocol. *Ann Transl Med.* 2018 Aug;6(15):293. doi: 10.21037/atm.2018.06.25. PMID: 30211181; PMCID: PMC6123210 Журнал
 10. Miller JB, Suchdev K, Jayaprakash N, Hrabec D, Sood A, Sharma S, Levy PD. New Developments in Hypertensive Encephalopathy. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):13. doi: 10.1007/s11906-018-0813-y. PMID: 29480370.
 11. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых, 2020 <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/stroke.pdf>
 12. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf
 13. Внутренняя медицина, основанная на доказательствах: руководство / Под. ред. А. И. Мартынова, В. А. Кокорина, П. Гаевски. Краков (Польша): Практическая медицина. 2018. 1680 с.
 14. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия / Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Платонова Н.М. // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44(4) апрель -май. – С. 501–512.
 15. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., Авербух В.М., Мадаева И.М., Куликов А.Н. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия. Неврология Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 6». 2018 (35).
 16. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci.* 2014;8:315. Published 2014 Oct 7. doi:10.3389/fnins.2014.00315
 17. Ay H., Arsava E.M., Koroshetz W.J., Sorensen A.G. Middle cerebral artery infarcts encompassing the insula are more prone to growth // *Stroke.* – 2008. – № 39(2). – P. 373-8.

Глава 18. АГ на фоне приема лекарственных средств и экзогенных веществ

Дедов Е.И.

Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Артериальная гипертензия (АГ) может развиваться на фоне приема лекарственных средств и экзогенных веществ (Таблица 1). Они могут вызывать лабильное или стойкое повышение артериального давления (АД), стать причиной неконтролируемой АГ, уменьшать эффективность антигипертензивных препаратов.

Развитие АГ реализуется посредством ряда патофизиологических механизмов: задержка натрия с последующим увеличением объема циркулирующей крови, активация симпатической нервной системы, прямое воздействие на гладкую мускулатуру артериол. Существуют и другие, не до конца изученные механизмы. АГ может также являться результатом фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия принимаемых медикаментов.

Подозревать наличие лекарственно-индуцированной АГ следует, в первую очередь, у лиц с впервые диагностированной АГ, а также у пациентов, ранее имевших хорошо контролируемую АГ (стабильные целевые цифры АД) при возникновении у них эпизодов необъяснимого повышения АД без четкой взаимосвязи с физической или психоэмоциональной нагрузкой. Очень важен правильно собранный анамнез и тщательная оценка принимаемых пациентом лекарственных препаратов, особенно вновь назначенных, а также купленных в аптеке самостоятельно, в том числе безрецептурных. Это позволит избежать лишних и/или дорогостоящих исследований, ненужных назначений антигипертензивных препаратов.

При назначении новых лекарственных препаратов пациентам, получающим антигипертензивную терапию, необходимо учитывать влияние препаратов на АД. Назначения препаратов, повышающих АД, следует либо избегать, либо в случае, если альтернативные схемы лечения невозможны, обязателен строгий контроль уровня АД у пациента (включая метод домашнего мониторингирования АД) и, при необходимости – коррекция проводимой антигипертензивной терапии. Если при

отмене медикаментов, вызывающих лекарственно-индуцированную АГ, АД возвращается к исходным значениям, ятрогенное происхождение АГ доказано [1].

Таблица 1

**Лекарственные препараты и другие вещества,
приводящие к повышению АД [7,11]**

<i>Группы препаратов/ вещества</i>	<i>Препараты/комментарии/возможные пути коррекции</i>
Алкоголь	Ограничение употребления алкоголя
Стимуляторы, наркотические вещества	Амфетамины (например, амфетамин, метилфенидат дексметилфенидат, декстроамфетамин), кокаин, экстази; обычно вызывают острый подъем АД, а не хроническую АГ/ прекращение употребления
Кофеин	Ограничение общего потребления кофеина до < 300 мг/сут Исключить у пациентов с неконтролируемой АГ употребление кофе, т.к. это ассоциировано с внезапным повышением АД (гипертоническим кризом); однако длительное употребление кофе не ассоциировано с увеличением АД или ССО
Оральные контрацептивы, особенно эстрогенсодержащие (вызывают АГ у 5% женщин)	Использовать минимальные дозировки (например, 20-30 мкг этинилэстрадиола) либо использовать прогестерон содержащие препараты, а также использовать альтернативные методы предохранения (например, барьерные методы, внутриматочная контрацепция) Не назначать женщинам с неконтролируемой АГ
Препараты для снижения веса	Фенилпропаноламин и сибутрамин
Симпатомиметики (в т.ч. назальные деконгестанты)	Фенилэфрина гидрохлорид и нафазолина гидрохлорид/ По возможности применять короткими курсами (исключить длительный прием), не использовать при тяжелом течении АГ либо неконтролируемой АГ. Рассмотреть возможность альтернативной терапии (например, солевые растворы, назальные кортикостероиды, антигистаминные препараты)
Иммуносупрессанты	Циклоспорин (такролимус оказывает меньшее действие на АД, а рапамицин практически его не имеет) и системные кортикостероиды (например, дексаметазон, флуорокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон, гидрокортизон) / Исключить или ограничить при-

	менение при возможности использовать альтернативные формы применения (например, ингаляционные, местные формы), когда это возможно
Антиангиогенные противоопухолевые препараты	Ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб) / усиливают антигипертензивную терапию при развитии/нарастании АГ
Ингибиторы моноаминоксидазы	Неселективные необратимые ИМАО • Ипрониазид • Ниаламид • Изокарбоксазид • Фенелзин • Транилципромин Обратимые селективные ингибиторы МАО-А • Моклобемид • Пирлиндол (пиразидол) • Бефол • Метралиндол • Гармалин • Производные бета-карболинов (гармин, гарман) Необратимые селективные ингибиторы МАО-Б • Селегилин • Разагилин • Паргилин • Транилципромин • Фенелзин Применение альтернативных препаратов в зависимости от состояния, ограничение тираминсодержащих продуктов во время применения ингибиторов моноаминоксидазы
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты	Применение альтернативных препаратов в зависимости от состояния
Атипичные нейролептики (например, клозапин, оланзапин)	Прекращение употребления, либо ограничить потребление по возможности Рекомендована модификация образа жизни Рассмотреть возможность применения других препаратов, уменьшающих риск развития сахарного диабета, дислипидемии, ожирения (например арипипразол, зипрасидон)

Анаболические стероиды	
Нестероидные противовоспалительные препараты	Исключить системное употребление по возможности Рассмотреть возможность использования трамадола, парацетамола в зависимости от состояния и риска
Эритропоэтин	
Лакрица (или солодка голая, или солодка гладкая)	Хроническое избыточное употребление лакрицы приводит к проявлениям, похожим на гиперальдостеронизм за счет стимуляции минералокортикоидных рецепторов и угнетения метаболизма кортизола
Растительные препараты (эфедра, ма хуанг, Сент-Джонс сусли)	Не употреблять

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление.

Оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия

Ранее считалось, что за повышение АД при приеме оральных контрацептивов (ОК) отвечает исключительно эстрогеновый компонент. В дальнейшем было показано, что прогестинный компонент также имеет влияние на формирование АГ [2,3]. Механизм повышения АД на фоне приема ОК связан с задержкой натрия и последующим увеличением ОЦК вследствие воздействия на минералокортикоидные рецепторы, а также повышения уровня ангиотензиногена [4]. Кроме того, развитие АГ на фоне ОК связано со стимулирующим воздействием эстрогенов на миокард, приводящим к увеличению ударного и минутного объемов [5]. При этом риск развития АГ прямо пропорционален принимаемым дозам эстрогенов и длительности приема [5]. Несмотря на достаточно низкие дозы эстрогенов и гестагенов в современных ОК, развитие АГ на фоне их приема наблюдается примерно в 5% случаев.

Заместительная гормонотерапия (ЗГТ) в постменопаузе также может приводить к повышению АД. Это связано с тем, что некоторые прогестины в составе комбинированных ОК, являются стимуляторами пролиферации эндотелия сосудов, а в больших дозах оказывают сосудоуживающий эффект. Кроме того, они подавляют положительный эндотелий-зависимый сосудорасширяющий эффект эстрогенов. При этом эссенциальная АГ не является противопоказанием к использованию ЗГТ при условии хорошего контроля АД. Т.е. необходим индиви-

дуальный подход с изучением анамнеза, соотношения пользы и риска ЗГТ, подбор препаратов, а также обязательный контроль АД как перед началом и во время приема ЗГТ [6].

При развитии лекарственно-индуцированной АГ на фоне приема ОК, наиболее эффективным методом лечения является отмена ОК с переходом на другой способ контрацепции. Если же это невозможно по какой-либо причине, то прием низкодозовых комбинаций возможен, и, скорее всего, он не вызовет значимого повышения АД. Однако этот вариант диктует необходимость еще более тщательного контроля АД в течение всего периода приема ОК с использованием метода суточного мониторингирования АД, метода самоконтроля АД [7].

У мужчин провоцировать появление лекарственно-индуцированной АГ может лечение эстрогенами рака предстательной железы [8].

Кокаин

Кокаин – алкалоид, выделяемый из содержащих 1% кокаина листьев кустарника коки (*Erythroxylon coca*). Кокаин – сильнодействующий стимулятор центральной нервной системы (ЦНС), сходный с амфетамином по способности изменять сознание, снимать усталость и стимулировать работу различных систем организма.

Воздействие кокаина на сердечно-сосудистую систему проявляется тахикардией, сужением кровеносных сосудов, подъемом АД, повышением риска жизнеугрожающих аритмий, ишемии/инфаркта миокарда и инсульта [9].

Ингибиторы моноаминоксидазы и тирамин

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) блокируют активность моноаминоксидазы и разрушение моноаминов, в результате чего в синаптической щели в значительном количестве накапливаются медиаторные моноамины (норадреналин, серотонин, дофамин, фенилэтиламмин) и усиливают передачу нервных импульсов (нейротрансмиссию). ИМАО в настоящее время применяются, в основном, для лечения депрессии, а также паркинсонизма и нарколепсии.

Ингибиторы моноаминоксидазы могут значительно повышать АД у пациентов, которые потребляют продукты, содержащие тирамин [10].

Тирамин является промежуточным продуктом обмена веществ тирозина, одной из 20 основных аминокислот. Основная роль тирамина состоит в регулировании АД. В обычных условиях организм способен регулировать уровень тирамина, разлагая излишние количества аминокислот. Однако, при приеме ингибиторов МАО содержание тирамина в крови возрастает вплоть до токсического уровня, и он начинает конфликтовать с другими нейромедиаторами. В результате такого взаимодействия тирамин может повышать АД и приводить к соответствующим осложнениям [11].

При лечении ингибиторами МАО рекомендуется исключить продукты питания с высоким содержанием тирамина [12]. Среди них, в частности, выдержанные сыры, сливки, сметана, кефир, мороженое, алкоголь (живое пиво, эль, кьянти), мясная и рыбная гастрономия (сушеное, копченое и соленое мясо, сухие колбасы, салями, маринованная рыба), соленья и квашенья, приправы (пряности, соевый соус), а также перезрелые фрукты, консервированный инжир, бананы, ананасы, авокадо, изюм и др. [13].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП представляют собой обширный класс лекарственных средств, включающий 13 групп, каждая из которых, в свою очередь, объединяет препараты сходные по химическому строению, но, нередко – существенно различающиеся по свойствам. Механизм действия НПВП основан на ингибировании циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), причем большинство препаратов блокируют также и ЦОГ-1. В соответствии с воздействием на ЦОГ, выделяют селективные ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП. Блокада ЦОГ-1 лежит в основе развития широкого спектра побочных эффектов НПВП, в том числе – сердечно-сосудистых.

Как неселективные, так и селективные НПВП являются наиболее распространенной причиной ятрогенной АГ [8]. Гипертензивное действие связано с нарушением синтеза простагландинов E2 и I2, обладающих вазодилатирующими свойствами и натрийуретическим эффектом [14].

На фоне применения НПВП уровень как САД, так и ДАД повышается примерно на 5-15 мм рт. ст., что особенно значимо для пациентов с уже имеющейся АГ, лиц старшего возраста, при сочетании АГ с хронической болезнью почек (ХБП) и/или хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также на фоне приема диуретиков [15,16].

НПВП не только повышают АД, но также снижают гипотензивный эффект АГП, в т.ч. ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), прямых ингибиторов ренина (ПИР), бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков [8],[17]. В то же время НПВП не влияют на эффективность блокаторов кальциевых каналов и препаратов центрального действия, так как их механизм действия не взаимосвязан с продукцией простагландинов. Таким образом, на фоне лечения НПВП эти антигипертензивные препараты можно применять без коррекции [17]. В то же время целесообразно рассмотреть повышение дозы ИАПФ и БРА [7].

Препаратом выбора для пациентов с АГ считается напроксен, который в целом характеризуется хорошим профилем кардиоваскулярной безопасности. Его рекомендуют также и при других сердечно-сосудистых заболеваниях, кроме ХСН. Применение напроксена ограничено у пациентов со сниженной функцией почек, а также наличием противопоказаний со стороны ЖКТ [18,19]. Применение коксибов у пациентов с АГ не рекомендуется в качестве терапии первой линии в связи с риском повышения АД, но и не противопоказано. Риск повышения АД у эторикоксиба выражен больше, чем у целекоксиба [20,21]. Таким образом, у больных с АГ предпочтительно использовать напроксен и целекоксиб.

При необходимости применения НПВП рекомендуется назначать в минимально эффективных дозах и на минимально возможный период при тщательном контроле почечной функции, уровня АД и других гемодинамических параметров [6,8]. Необходимо контролировать уровень натрия в плазме крови, поскольку именно этот механизм считают главным в повышении АД при приеме НПВП.

У пациентов без анамнеза АГ перед началом лечения необходимо оценить кардиоваскулярные жалобы, провести измерение АД, а затем контролировать АД не реже одного раза в три месяца.

У пациентов с установленной АГ перед началом лечения рекомендовано провести СМАД и ЭКГ, повторить эти исследования через 2-4 недели, а в дальнейшем – каждые полгода или по показаниям.

У пациентов с АГ и высоким/очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска до назначения НПВП рекомендовано провести СМАД, ЭХО-КГ, нагрузочные тесты, определить уровень NT-proBNP в крови, а в дальнейшем – выполнять эти исследования по показаниям. [19]

Циклоспорин

Циклоспорин – один из нескольких биологически активных антибиотиков, продуцируемых грибами *Tolypocladium inflation Gams* и *Cylindrocarpum lucidum Booth*.

Циклоспорин является иммуносупрессорным средством, селективно влияющим на Т-лимфоциты и угнетающим клеточное звено иммунной системы. Циклоспорин применяют, в том числе, до и после пересадки органов для подавления нежелательного иммунного ответа. Исследуются возможности его использования при псориазе, стойком атопическом дерматите, увеите, ревматоидном артрите, нефротическом синдроме, болезни Крона, апластической анемии, первичном билиарном холангите, лишае Вильсона, аллергической астме, аутоиммунной гемолитической анемии и тяжелой миастении. Терапевтическая доза составляет 5-15 мг/кг. АГ является одним из наиболее частых ($> 1/10$) побочных эффектов на фоне лечения циклоспорином. Данный эффект является дозозависимым; в дозе 1-4 мг/кг/сутки наблюдается повышение АД в среднем на 5 мм рт. ст., а в дозе свыше 10 мг/кг/сутки – на 11 мм рт. ст. [22], [23].

Препараты человеческого рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО).

Известно о дозозависимом повышении АД или ухудшении течения уже существующей АГ на фоне лечения рЭПО. На фоне анемии у пациентов, имеющих сопутствующую АГ, обычно отмечается понижение АД. Таким больным нередко отменяют антигипертензивные средства или уменьшают их дозу. По мере лечения препаратами рЭПО в течение 1-2 месяцев происходит быстрое восстановление показателей

красной крови, увеличивается объем циркулирующей крови и, как следствие, повышается системное АД.

Кроме того, при лечении анемии у пациентов с ХБП гипертензивный эффект рЭПО обусловлен активацией нейрогуморальных систем и прямым воздействием на сосуды [8].

На фоне приёма рЭПО для профилактики внезапного повышения системного АД у больных с АГ в анамнезе, необходимо ежедневно контролировать АД и постоянно принимать антигипертензивные препараты. Кроме того, при стойком повышении АД необходимо уменьшить дозу рЭПО на 25-50% от исходной, а при прогрессирующем нарастании АД препарат временно отменяют. В редких случаях наблюдается гипертонический криз, характеризующийся резким повышением АД, головными болями иногда пульсирующего характера, ощущением сердцебиения, рвотой, головокружением, адинамией, спутанностью сознания вплоть до коматозного, а также могут развиваться клонико-тонические судороги. В этом случае необходимо оказание экстренной медицинской помощи: парентеральное назначение гипотензивных (альфа- и бета-адреноблокаторы), противоотечных (салуретики) и противосудорожных (транквилизаторы) препаратов [23].

Адреномиметические средства

Выделяют адреномиметики прямого и непрямого действия.

Адреномиметики прямого действия

Адреналин, норадреналин, фенилэфрин, оксиметазолин и др. воздействуют непосредственно на альфа-адренорецепторы [8]. Важно помнить, что их эффекты проявляются не только при системном, но и при местном применении. Таким образом, локальные противоотечные назальные капли, глазные капли и другие формы, а также некоторые противокашлевые средства [8], имеющие в составе адреномиметики, могут оказывать системное воздействие на вегетативную нервную систему и повышать АД [7].

Также важно учитывать, что некоторые ЛС, не являясь прямыми адреномиметиками, оказывают сходные эффекты. Теофиллин, теобромин и кофеин действуют на адренергические рецепторы путем ингибирования фосфодиэстеразы, резерпин и тетрабеназин – путем стимуляции дегрануляции пузырьков катехоламинов [7].

Бета₁-адреномиметики повышают частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс и АД. Бета₂-адреномиметики обладают как центральным симпатомиметическим действием (увеличение выброса катехоламинов), так и периферическим бета₁-адренергическим эффектом (положительный инотропный эффект и тахикардия) с повышением АД [8].

Триптаны являются одновременно прямыми симпатомиметиками и серотонинергическими препаратами. Несмотря на их относительную селективность в отношении сосудов головного мозга, триптаны также обладают сосудосуживающим эффектом в отношении коронарных и периферических сосудов, повышая риск АГ [7].

Адреномиметики непрямого действия

К адреномиметикам непрямого действия относятся эфедрин гидрохлорид (алкалоид растения эфедры), фенамин, сиднофен [8,14]. Непрямые адреномиметики обуславливают значительное повышение АД путем ингибирования деградации катехоламинов. Особенно выраженно этот эффект проявляется после приема тирамина, который содержится в сыре и других продуктах. Дефицит катаболизма катехоламинов ведет к внутрисинаптическому повышению концентрации норадреналина и адреналина [7]. Непрямым адреномиметическим эффектом обладает нейролептик клозапин [14].

Адреномиметики также могут повышать выброс катехоламинов (агонисты бета-адренорецепторов и пресинаптические антагонисты альфа₂-адренорецепторов), а кроме того – потенцировать действие веществ, которые сами повышают выброс катехоламинов (кокаин, амфетамин), ингибируют обратный захват катехоламинов (некоторые антидепрессанты – венлафаксин, милнаципран, дулоксетин), воздействуют на центральные механизмы (никотин) [14].

Другие ЛС могут повышать АД и ЧСС путем активации симпатической нервной системы, повышения количества норэпинефрина и ускорения норадренергической передачи импульса. Среди них – сибутрамин, противорвотные средства (особенно на фоне приема цисплатина), физостигмин, леводопа, лефлуномид, гормон роста, гормоны щитовидной железы и рекомбинантный человеческий эритропоэтин [14, 24–29].

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Прием ГКС может приводить к формированию синдрома Кушинга, одним из компонентов которого является АГ, что отмечается у 70–80% пациентов. При этом на фоне приема синтетических ГКС, обладающих меньшей минералкортикоидной активностью, АГ развивается значительно реже (в 15–20% случаев) [7, 30]. Гипертензивный эффект ГКС дозозависим в прямой пропорции [10, 31, 32].

Гипертензивное действие ГКС обусловлено несколькими механизмами. Известно, что ГКС способствуют задержке натрия и воды, увеличению сердечного выброса и периферического сопротивления [8, 14]. Наиболее выраженная задержка жидкости отмечается на фоне флудрокортизона и гидрокортизона, обладающих высокой минералкортикоидной активностью [33]. ГКС также оказывают прямое воздействие на сосудистую стенку, повышая чувствительность к катехоламинам [32]. Кроме того, они увеличивают синтез ангиотензина II и уменьшают синтез оксида азота [8], [14]. Важно отметить, что флуоропреднизолон и 9α-флуорокортизол характеризуются высокой минералкортикоидной активностью, что может приводить к формированию псевдогиперальдостеронизма (гипернатриемия и повышение АД, гипокалиемический метаболический алкалоз, снижение уровня ренина и альдостерона) [34]. Также необходимо помнить, что на фоне длительного лечения высокими дозами кетоконазола или другими препаратами, ингибирующими стероидогенез, возможно развитие АГ вследствие минералкортикоидных эффектов [35].

Применение ГКС у пациентов с уже имеющейся АГ приводит к ее дестабилизации. Таким пациентам необходимо назначать минимально эффективные дозы ГКС с минимальной продолжительностью курса. Для коррекции ГКС-индуцированной АГ рекомендуется снижение потребления жидкости, а в качестве антигипертензивной терапии – применение диуретиков под контролем калиемии [7, 8]. Важно отметить, что чрезмерное или долгосрочное лечение ГКС-содержащими мазями, нозовыми спреями и глазными каплями также может приводить к повышению АД [8].

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ЗГТ – заместительная гормонотерапия
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ОК – оральные контрацептивы
 ОЦК – объем циркулирующей крови
 ПИР – прямые ингибиторы ренина
 рЭПО – препараты человеческого рекомбинантного эритропоэтина
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЦНС – центральная нервная система
 ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2
 ЧСС – частота сердечных сокращений

Контрольные вопросы

1. Опишите механизм развития АГ на фоне приёма оральных контрацептивов и ЗГТ
2. Перечислите продукты питания, которые необходимо исключить на фоне приёма ингибиторов МАО
3. Опишите механизмы развития АГ на фоне приёма адреномиметиков прямого и непрямого действия

Тест № 18

Выберите утверждение, верное в отношении АГ, развившейся на фоне приёма глюкокортикостероидов

- А. Стойкое повышение АД отмечается исключительно у пациентов с избыточной массой тела
 Б. Для лечения этого вида АГ назначение диуретиков противопоказано
 В. Наиболее часто АГ развивается на фоне приёма ГКС, обладающих высокой минералкортикоидной активностью
 Г. Развитие АГ отмечается не ранее, чем через три месяца постоянного приёма ГКС в дозах более чем 7,5мг/с (в преднизолоновом эквиваленте)

Список литературы

1. Chazova I.E., Zhernakova Y. V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines] // Systemic Hypertension. 2019. № 1(16). С. 6–31. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
2. Weir R.J. Effect on Blood Pressure of Changing from High to Low Dose Steroid Preparations in Women with Oral Contraceptive Induced Hypertension // Scottish Medical Journal. 1982. № 3(27). С. 212–215. DOI:10.1177/003693308202700303.

3. Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives. // *Lancet*. 1977. № 8012(1).
4. Mandel F.P., Geola F.L., Lu J.K.H., Eggena P., Sambhi M.P., Hershman J.M., Judd H.L. Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women // *Obstetrics and Gynecology*. 1982. № 6(59).
5. Шмелева Е., Зиганшина Л., Салихов И. Побочные эффекты гормональных контрацептивов // *Казанский медицинский журнал*. 2006. № 5(87).
6. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2018. № 33(39). С. 3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Ostromova O.D., Kulikova M.I. Drug-induced arterial hypertension // *Systemic Hypertension*. 2019. № 2(16). С. 32–41. DOI:10.26442/2075082X.2019.2.180164.
8. Diaconu C.C., Dediu G.N., Iancu M.A. Drug-induced arterial hypertension – a frequently ignored cause of secondary hypertension: a review // *Acta Cardiologica*. 2018. № 6(73). С. 511–517. DOI:10.1080/00015385.2017.1421445.
9. Zimmerman J.L. Cocaine Intoxication // *Critical Care Clinics*. 2012. № 4(28). С. 517–526. DOI:10.1016/j.ccc.2012.07.003.
10. Whitworth J.A. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension // *Kidney International*. 1987. № 5(31). DOI:10.1038/ki.1987.131.
11. Salter M., Kenney A. Myocardial Injury from Tranylcypromine-Induced Hypertensive Crisis Secondary to Excessive Tyramine Intake // *Cardiovascular Toxicology*. 2018. № 6(18). DOI:10.1007/s12012-018-9476-9.
12. Culpepper L. Reducing the Burden of Difficult-to-Treat Major Depressive Disorder // *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2013. DOI:10.4088/PCC.13r01515.
13. Da Prada M., Zürcher G., Wüthrich I., Haefely W.E. On tyramine, food, beverages and the reversible MAO inhibitor moclobemide. (26)1988.
14. Батурин В.А., Кукек В.Г. Принципы фармакотерапии болевого синдрома // *Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб. для студентов медицинских вузов. ГЭОТАР-Мед*. 2012. С. 594–596.
15. Johnson A.G. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis // *Annals of Internal Medicine*. 1994. № 4(121). С. 289. DOI:10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011.
16. Lasebnik L.B., Kotsubinskaya O.B., Konev Y. V, Drosdov V.N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tramal on blood pressure level during osteoarthritis treatment in patients with hypertension // *Rheumatology Science and Practice*. 2004. № 1. С. 28. DOI:10.14412/1995-4484-2004-1379.
17. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2017. № 6(8). С. 173–182. DOI:10.1177/2042098617690485.

18. Karateev A.E., Novikova D.S., Nasonov E.L. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated // *Rheumatology Science and Practice*. 2017. № 2(55). C. 218–223. DOI:10.14412/1995-4484-2017-218-223.
19. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., et al. V. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines // *Rheumatology Science and Practice*. 2018. (56). C. 1–29. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29.
20. White W.B., Kent J., Taylor A., et al. Effects of Celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors // *Hypertension*. 2002. № 4(39). C. 929–934. DOI:10.1161/01.HYP.0000014323.99765.16.
21. Combe B., Swergold G., McLay J., et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study) // *Rheumatology*. 2009. № 4(48). C. 425–432. DOI:10.1093/rheumatology/kep005.
22. Robert N., Wong G.W., Wright J.M. Effect of cyclosporine on blood pressure 2010. DOI:10.1002/14651858.CD007893.pub2.
23. Чазов Е.И. Ed. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы. Практика, 2014. ISBN:978-5-89816-129-3 [In Russian]
24. Hypertension and Intravenous Antidopaminergic Drugs // *New England Journal of Medicine*. 1985. № 17(312). C. 1125–1126. DOI:10.1056/NEJM198504253121712.
25. Cold Thyroid Nodules Seen with Nonradioactive Iodine // *New England Journal of Medicine*. 1982. № 21(307). C. 1346–1347. DOI:10.1056/NEJM198211183072118.
26. Barjon P., Fourcade J., Mimran A., Charra B. Paroxysmal hypertension during L-dopa treatment in parkinsonism: a metabolic error or a pharmacological effect? // *Revue europeenne d'etudes cliniques et biologiques*. European journal of clinical and biological research. 1972. № 2(17).
27. Hypertension associated with oral administration of physostigmine in a patient with Alzheimer's disease // *American Journal of Psychiatry*. 1986. № 7(143). C. 910–912. DOI:10.1176/ajp.143.7.910.
28. Scott D.L. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001. № 10(60). C. 913–923. DOI:10.1136/ard.60.10.913.
29. Akpunonu B.E., Mulrow P.J., Hoffman E.A. Secondary hypertension: Evaluation and treatment // *Disease-a-Month*. 1996. № 10(42). C. 609–722. DOI:10.1016/S0011-5029(96)90019-X.
30. Page B., Amoura Z., Grünfeld J.P. Effects of corticosteroids on bone and blood pressure. (99)1992.

31. Whitworth J.A., Brown M.A., Kelly J.J., Williamson P.M. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans // *Steroids*. 1995. № 1(60). С. 76–80. DOI:10.1016/0039-128X(94)00033-9.
32. Pirpiris M., Sudhir K., Yeung S., Jennings G., Whitworth J.A. Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans // *Hypertension*. 1992. № 6(19). DOI:10.1161/01.HYP.19.6.567.
33. Brem A.S. Insights into glucocorticoid-associated hypertension // *American Journal of Kidney Diseases*. 2001. № 1(37). С. 1–10. DOI:10.1053/ajkd.2001.20637.
34. Ulick S., Kodama T., Gunczler P., Zanconato G., Ramirez L.C., Rauch W., Rosler A., Bradlow H.L., New M.I. A Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess Associated with Defects in the Peripheral Metabolism of Cortisol* // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1979. № 5(49). С. 757–764. DOI:10.1210/jcem-49-5-757.
35. Aabo K., De Coster R. Hypertension during high-dose ketoconazole treatment: a probable mineralcorticosteroid effect. *Lancet* № 8559(330)1987.

Глава 19. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия

Правдюк Н.Г., Шостак Н.А.

Кафедра факультетской терапии им.акад. А.И.Нестерова ЛФ ФГАОУ
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко используемой группой лекарственных средств во всех возрастных группах. Терапия заболеваний, сопровождающихся болевыми синдромами, практически всегда основана на применении НПВП. Учитывая прогнозируемое увеличение продолжительности жизни и числа пациентов с костно-мышечной патологией, потребность в назначении НПВП в клинической практике неуклонно растет. В то же время, данная категория пациентов часто нуждается в активной профилактике (первичной или вторичной) сердечно-сосудистых событий. В последнее время повышенное внимание клиницистов привлекает кардиоваскулярная безопасность НПВП, в том числе влияние отдельных представителей этого класса препаратов на артериальное давление (АД).

Все нестероидные противовоспалительные средства обладают ингибирующей активностью в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) и ее субтипов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но есть несколько отличий, определяющих их эффективность и безопасность [1,2]:

Группа НПВП включает различные по химической структуре препараты: производные салициловой, уксусной, пропионовой и других кислот, которые имеют ряд общих свойств (табл. 1).

Таблица 1

**Классификация основных НПВП в соответствии
с химической структурой препарата [3]**

Группы	Подгруппы	Представители
Производные кислот	Салициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота
	Уксусная кислота	Диклофенак Кеторолак триметамин Индометацин Ацеклофенак
	Пропионовая кислота	Ибупрофен Кетопрофен Напроксен
	Производные пиразолона	Фенилбутазон Оксифенилбутазон Метамизол
	Оксикамы	Пироксикам Мелоксикам Лорноксикам
Некислотные соединения	Производные сульфонида	Нимесулид
	Коксиды	Целекоксиб Эторикоксиб

• **Селективность и активность изоформ ЦОГ.**

В настоящее время описано 3 различных изофермента ЦОГ.

ЦОГ-1 является конституциональным (естественным) ферментом во многих тканях. В частности, регулирует синтез гомеостатических и цитопротективных простагландинов (ПГ) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндотелии, тромбоцитах и канальцах почек. ЦОГ-2 является естественной для костной ткани, половых желез, юкстагломерулярного аппарата почек, но продукция данного фермента увеличивается под влиянием бактериальных токсинов, факторов роста, цитокинов практически во всех тканях и катализирует синтез провоспалительных ПГ, ведущих к развитию воспаления. ЦОГ-3 является ферментом нервной системы и, по-видимому, участвует в процессах регуляции температуры тела, влияя на синтез ПГ в гипоталамусе [3].

В качестве центрального медиатора как хронического, так и острого воспаления на сегодняшний день рассматривается именно про-

стагландин E2 (ПГЕ2), в основном синтезируемый из ПГН2 с помощью трех различных ферментов: микросомальной простагландин-E2-синтазы-1 (мПГЕ2С-1), цитозольной синтазы-ПГЕ2 (цПГЕ2С) и микросомальной ПГЕ2-синтазы-2 (мПГЕ2С-2). Последние два фермента структурно и биологически отличаются от мПГЕ2С-1 – основного фермента, ответственного за биосинтез ПГЕ2 во время воспалительной реакции [4].

Механизм действия НПВП представлен на рис.1.



Рисунок 1. Механизм действия НПВП (НПВП ингибируют изоферменты циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (в различной степени для изоформы ЦОГ-2). В результате ингибируется превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ). Перечислены основные эффекты простагландинов в организме [5].

Современная классификация НПВП базируется на основании способности блокирования различных форм ЦОГ (табл. 2). А сопоставление ингибирующей активности препарата по отношению к ЦОГ-2 и ЦОГ-1 позволяет судить о его потенциальной токсичности.

Таблица 2

Классификация НПВП [3]

Группы НПВП	Основные представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 («традиционные» НПВП)	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

Традиционные НПВП (тНПВП) способны блокировать и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. Воздействия на ЦОГ приводят к синтезу двух важных регуляторов гемостаза – простаноидов тромбоксана A₂ (TxA₂) и простациклина (PGI₂). Последний является вазодилататором и мощным ингибитором активации тромбоцитов. Сосудистые эндотелиальные клетки экспрессируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, тогда как тромбоциты экспрессируют только ЦОГ-1 и играют важную роль в сердечно-сосудистом гемостазе.

ЦОГ-1 в тромбоцитах продуцирует TxA₂, который стимулирует агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию, а также усиливает сосудистое и сердечное ремоделирование. ЦОГ-2 опосредует синтез простациклина, мощного вазодилататора, который также ингибирует функцию тромбоцитов и способствует выведению натрия почками. Одним из предложенных механизмов сердечно-сосудистого риска НПВП является наблюдаемый сдвиг протромботическо-анти тромботического баланса на эндотелии в сторону тромбоза. У здоровых лиц возрастание этого риска невелико, так как эндотелий выделяет другие защитные факторы, в частности, оксид азота. Однако теория сдвига ингибирования ЦОГ обсуждается, поскольку неселективные НПВП также связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском [6].

В клинической практике глубокое понимание профиля эффективности и безопасности каждого НПВП вместе с характеристиками пациента имеет решающее значение для определения баланса пользы и риска и выбора терапевтического средства.

Основные характеристики препарата, определяющие выбор в пользу конкретного НПВП:

- Профиль эффективности при болевом синдроме (тип болевого синдрома).
- Профиль сердечно-сосудистой безопасности, гастро- и нефротоксичности.
- Лекарственное взаимодействие (особенно АСК и пероральные антикоагулянты).
- Лекарственная форма (например, с пролонгированным высвобождением), которая является ключевым фактором комплаентности пациента.

Практические рекомендации по использованию НПВП:

- Не рекомендуется использовать парацетамол в монотерапии воспалительной боли.

- Продолжительность терапии НПВП должна составлять не менее 10 дней для достижения анальгетического эффекта; в течение 3 недель – для противовоспалительного [7].
- Возможно сочетание НПВП с центральными анальгетиками, такими как парацетамол и опиоиды.
- Избегать комбинации НПВП со стероидами.

Профиль безопасности НПВП:

Основные НЯ, которые могут возникать при лечении НПВП, продемонстрированы на рис.2.



Рисунок 2. Основные нежелательные явления НПВП. ЖКТ – желудочно – кишечный тракт, ОПП– острое повреждение почек, ОИМ– острый инфаркт миокарда, ХБП – хроническая болезнь почек, ЦОГ– циклооксигеназа, ССС – сердечно – сосудистая система , СКФ – скорость клубочковой фильтрации, тНПВП– традиционные нестероидные противовоспалительные препараты, ТХА2 -тромбоксан А2 [1].

Сердечно-сосудистая безопасность НПВП

Данный аспект безопасности НПВП является самым обсуждаемым и спорным. После получения информации, что НПВП в терапевтических дозах могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2005 г. потребовало от производителей

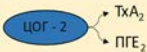
лей включить новую информацию о рисках НПВП, в то время как Европейское агентство по лекарственным средствам запретило использовать коксибы у пациентов с ишемической болезнью сердца или инсультом, а также рекомендовало лицам с риском развития ишемической болезни сердца использовать эти препараты с осторожностью [8,9].

Возможными механизмами, объясняющими сердечно-сосудистые осложнения, являются дисбаланс между сосудорасширяющим эффектом ПГІ2 и ПГЕ2 в пользу сужения сосудов тромбоксаном А2 в эндотелии, что приводит к протромботическому эффекту, а также задержка натрия и воды, вызванная ингибированием ЦОГ, что усугубляет сердечную недостаточность, артериальную гипертензию и ремоделирование сердца. Основной спектр влияния НПВП на ССС представлен в таблице 3.

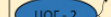
Таблица 3

Механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых осложнений, связанных с НПВП (А-сосуды, В-сердце, С-почки) (с изменениями авторов) [6, 10]

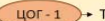
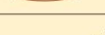
Сосуды (А)

Клетки	Таргетная биохимия	Затрагиваемые процессы	Патофизиологический эффект	Осложнение
Тромбоциты		Активация тромбоцитов Вазоконстрикция	Атерогенез Тромбоз	ИМ, инсульт ИМ, инсульт, венозный тромбоз
Эндотелиоциты		Подавление тромбоцитов Индукция тромбомодулина Защита от окислительного повреждения	Атерогенез	ИМ, инсульт
Клетки гладкой мускулатуры		Вазодилатация	Тромбоз	ИМ, инсульт, венозный тромбоз
Макрофаги		Воспаление	Атерогенез	ИМ, инсульт

Сердце (В)

Клетки	Таргетная биохимия	Затрагиваемые процессы	Патофизиологический эффект	Осложнение
Кардиомиоциты		Ишемическое preconditioning Защита от окислительного повреждения Антиаритмическая активность	Кардиопротекция	ИМ, сердечная недостаточность
Фибробласты		Фиброз Аритмия	Ритмичность	ИМ, сердечная недостаточность

Почки (С)

Клетки	Целевая биохимия	Затрагиваемые процессы	Патофизиологический эффект	Осложнение
Мезангиальные клетки		Вазоконстрикция	Артериальное давление и постоянство объема	ИМ, инсульт, АГ, сердечная недостаточность
Плотное пятно и толстая восходящая часть петли Генле		Выработка ренина		
Собирательные трубочки		Натрийурез Диурез	Артериальное давление и постоянство объема	ИМ, инсульт, АГ, сердечная недостаточность
Медуллярный интерстиций		Медуллярный кровоток Диурез давления		

НПВП и артериальная гипертензия

Влияние НПВП на АД является важным фактором безопасности терапии. Считается, что прогипертензивные эффекты НПВП обусловлены тремя основными механизмами [11]:

- *Задержка Na^+ , вызванная ингибированием ЦОГ, что ведет к дополнительной секреции АДГ (за счет повышения осмолярности) в дистальном отделе собирательных трубочек и повышенной реабсорбции воды*
- *Блокада сосудорасширяющих эффектов ПГЕ2 и ПГІ2 в почках.*
- *Несбалансированная активность системы ренин/ангиотензин/альдостерон, регулируемая локальным биосинтезом эйкозаноидов в сосудах и канальцах.*

НПВП ингибируют ЦОГ-2 в почках, что приводит к снижению уровня ПГI2 и может быть причиной их гипертензивного действия. Снижение уровня простагландина I2 ведет к уменьшению экскреции натрия и увеличению внутрисосудистого объема. Неселективные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают АД как у пациентов с нормальным АД, так и у больных с АГ [4]. Важный показатель – исходное АД при инициации лечения НПВП. Так, в исследовании, где сравнивали эторикоксиб и диклофенак, показано, что исходное систолическое АД было связано со значительно более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$) [4]. Показано, что НПВП повышают среднее артериальное давление (АД) на 5 мм рт. ст. и ослабляют действие антигипертензивных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-блокаторы и диуретики [12]. Исследования с применением суточного мониторирования АД (СМАД) продемонстрировали повышение среднесуточного АД при приеме неселективных НПВП, и в большей степени ингибиторов ЦОГ-2. Кроме того, НПВП отрицательно влияют на суточный ритм АД, обуславливая недостаточное снижение АД в ночное время [13]. Различные НПВП отличаются по своему влиянию на АД: индометацин, напроксен и пироксикам обладают самым высоким прогипертензивным эффектом [14]. Метаанализ 19 РКИ, включавший 45 000 пациентов с артритом, получавших лечение ингибиторами ЦОГ-2, тНПВП или плацебо в течение > 4 недель, продемонстрировали более высокий относительный риск (ОР) АГ у коксибов в сравнении с плацебо и тНПВП [15]. Другой метаанализ 49 РКИ с участием 130 000 пациентов показал, что коксибы вызывают значимое повышение АД в сравнении с неселективными НПВП или плацебо после 4 недель лечения. Однако прогипертензивный эффект был неоднородным, с заметным повышением АД при применении эторикоксиба и менее выраженным – при использовании целекоксиба, вальдекоксиба и лумиракоксиба [16].

Одним из осложнений АГ является развитие цереброваскулярных событий. Блокада ферментов ЦОГ НПВП может привести к вазоконстрикции и увеличению сопротивления периферических артерий, а ингибирование фермента ЦОГ-2 – к задержке соли/жидкости, сочетание которых закономерно приводит к АГ – основному фактору риска внутримозгового кровоизлияния. В систематическом обзоре и метаанализе десяти обсервационных исследований «случай-контроль» оценивался риск геморрагического инсульта, связанный с применением НПВП, по любому показанию [17]. При применении диклофенака (со-

отношение рисков 1,27, 95% ДИ 1,02–1,59) и мелоксикама (соотношение рисков 1,27, 95% ДИ 1,08–1,50) – двух неселективных НПВП с самой высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 – отмечалось значительное повышение риска неблагоприятного события.

Факторы, повышающие риск сердечно-сосудистых осложнений, которые необходимо учитывать перед началом терапии НПВП

Перед началом терапии НПВП необходимо проанализировать клинические состояния с наибольшим риском потенциальных осложнений НПВП и убедиться в наличии ряда важных факторов, повышающих риск нежелательных явлений (табл.4):

1. Предшествующие сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз периферических вен и артерий). Риск сердечно-сосудистых заболеваний следует рассчитывать с использованием шкалы Европейского общества кардиологов (SCORE, SCORE2, SCORE2-OP) [18]; однако в амбулаторной практике его редко рассчитывают и часто упускают из вида, хотя он является ключевым фактором, определяющим выбор наиболее подходящего варианта лечения. Пациентов относят к группе высокого риска, когда оценка риска 10-летнего фатального сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) составляет 5-10% или если у них есть семейная дислипидемия, тяжелая АГ, сахарный диабет без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и органного поражения или умеренная хроническая болезнь почек.

2. Функция почек: следует учитывать такие состояния, как острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит в анамнезе. Тщательный скрининг следует проводить пациентам с риском почечных НЯ в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и хроническая болезнь почек, а также у пациентов с сопутствующей антигипертензивной терапией (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов АТ II, альдостерона).

Таблица 4

Основные факторы, повышающие риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий при приеме НПВП [1]

Кардиоваскулярные риски	
•	Возраст
•	Пол
•	Курение
•	Коморбидность (АГ, СД, ожирение, ИБС, СН, цереброваскулярная болезнь,

ХОБЛ, дислипидемия, заболевания вен и артерий, ХБП)
• Госпитализация • Образ жизни • Сопутствующая терапия (прием диуретиков)
АГ - артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, СН – сердечная недостаточность

Рекомендации по применению НПВП у пациентов с артериальной гипертензией

Дестабилизация АД является потенциальным модификатором эффекта сердечно-сосудистых событий, связанных с приемом НПВП.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ-2 (1а). Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АД и декомпенсации сердечной недостаточности (1а). Использование напроксена не ассоциируется со значимым повышением риска сердечно-сосудистой смертности (2а) [19].

С первых дней назначения НПВП должен осуществляться контроль состояния пациента, поскольку риск для ССС увеличивается не только при длительном применении НПВП. До назначения НПВП, а также через 2–4 недели после начала их приема необходимо контролировать АД, функцию почек, проводить коррекцию антигипертензивной терапии (табл.5).

Таблица 5

Подходы к мониторингу кардиоваскулярных осложнений при длительном использовании НПВП [19]

У пациентов без исходной АГ	У пациентов с АГ
• Перед началом лечения: оценка жалоб, измерение АД • Контроль АГ через 2–4 недели после начала приема НПВП, затем не реже 1 раза в 3 мес; рациональный подбор кардиопротективной терапии (в т.ч. антигипертензивной)	• Перед началом лечения: СМАД, ЭКГ • Контроль суточного мониторирования АД (СМАД) и ЭКГ через 2–4 недели после начала приема НПВП, затем каждые 6 месяцев или по показаниям

Перед началом терапии НПВП всем пациентам необходимо проводить расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам СКД-EPI и/или MDRD, анализ электролитного (K^+ , Na^{++}) и кислотно-щелочного состояния (ацидоз), оценку уровня альбуминурии/протеинурии (при наличии), анализ антигипертензивной терапии. При содержании хлоридов сыворотки < 100 ммоль/л возможно развитие метаболического алкалоза (диуретики, гиперальдостеронизм); при концентрации хлоридов >105 ммоль/л предполагается гиперхлоремический метаболический ацидоз. Как алкалоз, так и ацидоз обычно приводят к значительным изменениям K^+ в сыворотке, что может быть связано с лечением НПВП, которые имеют тенденцию повышать K^+ , препятствуя опосредованной простаглиндином секреции K^+ в дистальных канальцах. При использовании НПВП в сочетании с ингибиторами АПФ или антагонистом рецептора АТ II у пациентов с сахарным диабетом риск гиперкалиемии значительно увеличивается [1].

Для пациентов с уже существующей АГ, получающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, следует рассмотреть добавление антигипертензивного препарата другого класса (например, блокатора медленных кальциевых каналов) или увеличение дозы принимаемых препаратов. У пациентов с ХБП рекомендуется отмена антигипертензивной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецептора АТ-II на фоне терапии НПВП (известно, что они снижают рСКФ у пожилых пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов). Практически все неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и -2 могут вызывать или усугублять острое повреждение почек; селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб) также могут влиять на функцию почек, в то время как НПВП с более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 (диклофенак, мелоксикам) также оказывают влияние на почки, однако статистически не значимое. С осторожностью необходимо использовать диуретики, избегать дегидратации. Применение НПВП должно быть ограничено минимальной эффективной дозой в течение кратчайшего времени (не более 7-10 дней) [1].

Следует отметить, что АГ, наличие которой ранее рассматривалось как самостоятельный фактор риска ССО, теперь предлагается учитывать лишь как один из компонентов в оценке SCORE. Например, если у пациента старше 50 лет имеется высокая АГ, то значение SCORE будет >2 даже в тех случаях, если другие факторы риска отсутствуют. С другой стороны, ценность АГ как фактора риска снижает ее высокая популяционная частота (среди «потребителей» НПВП она

встречается у ~40%), и широкие возможности ее медикаментозного контроля [20].

Согласно клиническим рекомендациям при очень высоком сердечно-сосудистом риске противопоказаны любые НПВП. При умеренном и высоком риске предпочтительно назначение препаратов с наименьшим риском для CCC – таких как напроксен, целекоксиб, ибупрофен в дозе до 1200 мг/сут (рис. 3) [21].

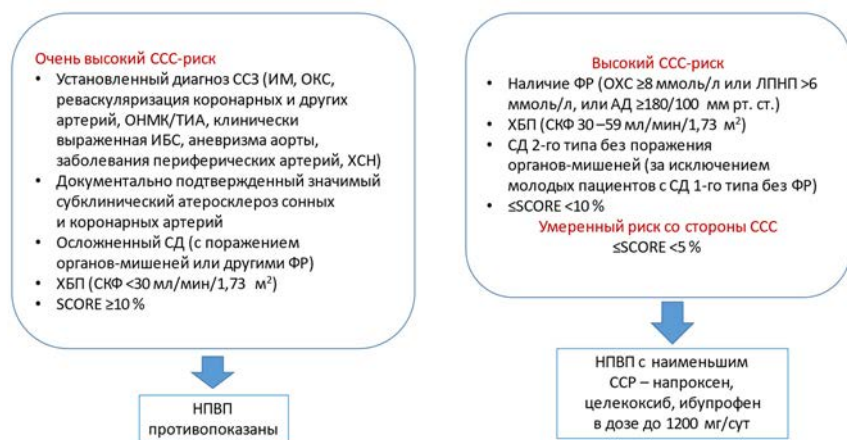


Рисунок 3. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. CCC – сердечно-сосудистая система; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ФР – факторы риска; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; SCORE – шкала оценки суммарного коронарного риска; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; CCCР – сердечно-сосудистый риск; АД – артериальное давление.

Таким образом, все представители группы НПВП способны вызывать дестабилизацию АГ. Это класс-специфическое осложнение следует учитывать при планировании анальгетической и противовоспалительной терапии коморбидных состояний у лиц, страдающих АГ. Минимизировать риск кардиоваскулярных осложнений при использовании этой группы препаратов можно, даже если пациент страдает АГ. Необходимо сокращение продолжительности терапии НПВП, соблюдение периодических перерывов в лечении, регулярный контроль АД, коррекция анти-

гипертензивной терапии, учет степени риска сердечно-сосудистых осложнений, а также результатов крупных клинических исследований, посвященных сравнению отдельных представителей НПВП.

Список сокращений

PGI₂ – простациклин
TxA₂ – тромбоксан A₂
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
мПГЕ2С-1 – микросомальная простагландин-Е2-синтаза-1
мПГЕ2С-2 – микросомальная ПГЕ2-синтаза-2
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОР – относительный риск
ПГ – простагландины
ПГЕ2 – простагландин Е2
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
тНПВП – Традиционные НПВП
ЦОГ – циклооксигеназа
цПГЕ2С – цитозольная синтаза-ПГЕ2

Контрольные вопросы

1. Опишите механизм формирования АГ на фоне приёма НПВП
2. Перечислите факторы, повышающие риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне приёма НПВП
3. Сформулируйте порядок контроля АД на фоне длительного приёма НПВП

Тест № 19

Выберите утверждение, верное в отношении АГ, развивающейся на фоне приёма НПВП

- А. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АД
- Б. Для лечения АГ на фоне приёма НПВП наиболее предпочтительными являются ингибиторы РААС
- В. Выбор НПВП не зависит от степени сердечно-сосудистого риска
- Г. Дестабилизация АД не развивается на фоне селективных ингибиторов ЦОГ-2

Список литературы

1. Magni, A., Agostoni, P., Bonezzi, C., Massazza, G., Menè, P., Savarino, V., & Fornasari, D. (2021). Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain and Therapy*. doi:10.1007/s40122-021-00260-1
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 13th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
3. Шостак Н. А., Клименко А. А. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения. *Клиницист* 2013;(3-4):53–61.
4. Шостак Н. А., Клименко А. А., Демидова Н. А., Аничков Д. А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист* 2020;14(1–2):91–9.
5. Schjerning, A.-M., McGettigan, P., & Gislason, G. (2020). Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*. doi:10.1038/s41569-020-0366-z
6. Кардиоваскулярные эффекты и безопасность НПВП: сайт. – URL: [http:// https://medach.pro/post/2384](http://https://medach.pro/post/2384) (дата обращения: 13.01.2022). – Текст: электронный.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 66. <https://aifa.gov.it/nota-66>. Accessed 10 Jan 2022.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA releases black-box template for NSAIDs. 2005 <https://www.fda.gov/articles/73674-fda-releases-black-box-template-for-nsaids>. Accessed 29 Dec 2021
9. European Medicines Agency. European Medicines Agency concludes action on cox-2 inhibitors. 2005. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-concludes-action-cox-2-inhibitors_en.pdf. Accessed 29 Dec 2021
10. Struyf, N., Laurent, J., Lefevre, B., Verspreet, J., Verstrepen, K. J., & Courtin, C. M. (2017). Establishing the relative importance of damaged starch and fructan as sources of fermentable sugars in wheat flour and whole meal bread dough fermentations. *Food Chemistry*, 218, 89–98. doi:10.1016/j.foodchem.2016.09.00
11. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-induced hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48:859–873.
12. Landefeld K, Gonzales H, Sander G. Hypertensive crisis: the causative effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. <https://pdfs.semanticscholar.org/6ec1/585c004f59197aa1cfa31c87cde0d83a8e04.pdf> *J Clin Case Rep*. 2016;6:1–3.
13. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Суточный профиль артериального давления у больных метаболическим синдромом и остеоартрозом на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. *Клин мед* 2004;82(12):27–30.

14. Bibek Dhungana, Sajog Kansakar, Palak Paudel et al. Indomethacin-Induced Hypertensive Crisis. *Cureus*. 2021 Sep; 13(9): e18043.
15. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165:490–496.
16. Chan CC, Reid CM, Aw T-J, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27:2332–2341.
17. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2016;47(2):356–364. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011678.
18. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
19. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Междисциплинарный консенсус экспертов (основные положения) Терапия №4 (14) 2017, стр 9-14.
20. Wang P., Avorn J., Brookhart M., et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005, 46(2): 273-279.
21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.

Раздел 4. Сочетание АГ с заболеваниями органов и систем

Глава 20. Особенности течения АГ у больных ХОБЛ и БА

*Макарова М.А., Белевский А.С., Княжеская Н.П.,
Анаев Э.Х., Мещерякова Н.Н.*

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Актуальность

Хронические болезни органов дыхания и системы кровообращения, а также новообразования, сахарный диабет 2-го типа – это хронические неинфекционные заболевания, которые являются основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения Российской Федерации [1]. Последние годы широко обсуждаются механизмы тесной ассоциации хронических заболеваний легких и сердечно-сосудистых болезней. Все очевиднее, что их сочетание не является простой ассоциацией, а существует ряд общих факторов, влияющих на их совместное развитие [2]. Рост числа больных с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и бронхообструктивных заболеваний обусловлен как повышением заболеваемости обеих нозологий в целом, так и с увеличением продолжительности жизни в популяции [2]. Есть данные о связи между повышением АД и степенью бронхиальной обструкции. Очевидно, что чем ниже показатели функции внешнего дыхания, тем чаще у больных регистрируются высокие цифры АД. Известно, что АГ диагностируют у 49,6–63,4% больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а у лиц, страдающих бронхиальной астмой (БА), она составляет около 30% [2,3].

Общие факторы риска и патогенетические механизмы АГ и ХОБЛ и/или БА

К общим факторам риска заболеваний можно отнести пожилой возраст, мужской пол, генетическую предрасположенность, курение, ожирение, низкую физическую активность, обструктивное апноэ во время сна. Основными патогенетическими механизмами развития АГ у

больных ХОБЛ и/или БА являются следующие: системное воспаление, окислительный стресс, гипоксемия, гиперкапния, нарушение гемодинамики в малом круге, повышение активности ренин–ангиотензиновой системы, увеличение секреции альдостерона, колебания внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции, микроциркуляторные и реологические нарушения крови (эритроцитоз), гипертензивный эффект глюкокортикостероидов и бета₂-агонистов, назначаемых при терапии ХОБЛ и/или БА [4,5,6].

Особенности колебания артериального давления (АД) у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями

Особенностями АД на фоне бронхолегочной патологии являются меньшие среднесуточные значения систолического артериального давления, повышенная вариабельность АД, более значительное повышение среднего диастолического АД, превалирование типов нон-дипперы (или non-dipper – ночное АД снижается недостаточно, не более чем на 10%) и найт-пикеры (или night-peakers – ночное АД поднимается выше дневного). Также для пациентов с сочетанной патологией характерно изменения основных показателей спирометрии, газового состава артериальной крови, ухудшение реологических свойств крови (повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов) [2]. Вышеописанные особенности колебания АД в ночное время у таких больных могут быть связаны с усугублением бронхиальной обструкции, гипоксемией и гиперкапнией в ночные часы с последующей активацией нейрогуморальных систем (симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой) и повышением АД [2,7].

Кроме того, высокая вариабельность систолического и диастолического АД у больных ХОБЛ/БА свидетельствует о более выраженном риске поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений [8].

Вначале повышение системного АД при ХОБЛ и/или БА может носить эпизодический характер и чаще возникать в момент бронхоспазма, но со временем АД приобретает стабильность и колебания АД уже в меньшей мере зависят от проявлений бронхообструктивного заболевания. Также необходимо отметить, что при прогрессировании легочного заболевания и формировании легочного сердца, особенно декомпенсированного, показатели системного АД не достигают высокого уровня, а в ряде случаев наблюдается гипотония, особенно в ночные часы [2].

Согласно рекомендациям, выбор антигипертензивной терапии необходимо проводить с учетом патогенеза АГ и ХОБЛ/БА [9].

Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с ХОБЛ и/или БА

Трудности лечения больных с АГ в сочетании с ХОБЛ и/или БА обусловлены тем, что некоторые антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)) могут оказывать нежелательное действие на дыхательную систему, утяжеляя течение бронхолегочной патологии. А бронходилататоры, системные и ингаляционные ГКС, входящие в состав базисной терапии бронхообструктивных заболеваний, могут провоцировать нарушения ритма сердца, провоцировать повышение АД у пациентов с АГ.

Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий являются 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), бета-адреноблокаторы, блокаторы, кальциевых каналов и диуретики [9].

При сочетанном течении АГ и бронхообструктивных заболеваний вследствие системного воспаления и гипоксии, наблюдается более выраженная активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, дисфункция эндотелия, повышение агрегационной активности клеточных элементов крови, чем при изолированном течении этих заболеваний [10].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных АГ с бронхообструктивной патологией делает очевидной необходимость назначения лекарственных препаратов, подавляющих ее активность, прежде всего иАПФ и БРА. Положительными эффектами этих препаратов на бронхолегочную систему являются бронходилатация за счет снижения уровня ангиотензина II, снижение давления в легочной артерии, блокада высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [4]. У иАПФ доказанная кардио- и вазопротекция, уменьшение активности симпатoadреналовой системы. Однако брадикининовый кашель, который встречается в 20% случаев приема иАПФ, ограничивает использование этого класса лекарственных пре-

паратов. Появление брадикининового кашля требует дифференциальной диагностики с усилением симптомов при ХОБЛ и/или БА, в случае неверной интерпретации, это может привести к усилению бронхолитической терапии. Последний факт в свою очередь способствует усугублению течения АГ, развитию аритмий, микроциркуляторных расстройств. У БРА отсутствует влияние на другие нейрогуморальные системы (нет брадикининового кашля). При возникновении (усилении) кашля у больных ХОБЛ на фоне лечения ингибиторами АПФ альтернативой могут быть БРА [5,9,11].

Важное место в лечении пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ и/или БА принадлежит АК, поскольку наряду с гипотензивными свойствами эти препараты обладают бронходилатирующим эффектом и способностью снижать давление в легочной артерии за счет вазодилатации сосудов малого круга, а также способствуют снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β_2 -агонистов. Кроме того, блокаторам кальциевых каналов присуща слабая антиагрегантная активность. В то же время, склонность больных ХОБЛ и/или БА с наличием легочного сердца к нарушениям сердечного ритма (брадиаритмии) и проводимости (атриовентрикулярные и синоатриальные блокады) может ограничивать назначение с целью снижения АД некоторых блокаторов кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем) [11].

Основная проблема при выборе гипотензивного препарата у пациента с ХОБЛ и/или БА – это наличие бронхиальной обструкции, лимитирующей, а то и просто служащей противопоказанием к назначению бета-блокаторов, хотя с появлением кардиоселективных (небиволол, атенолол) и высокоселективных бета-блокаторов (бисопролол, метопролол замедленного высвобождения) терапевтические возможности коррекции АГ у легочных больных несколько расширились. Кардиоселективные и высокоселективные бета-блокаторы следует назначать легочным больным с наличием АГ в малых дозах под контролем ЭКГ и бронхиальной проходимости, прежде всего по клиническим данным [9].

При назначении как тиазидных, так и петлевых диуретиков, существует риск развития гипокалиемии. Гипокалиемия может негативно влиять на работу дыхательной мускулатуры, утомление которой ведет к прогрессированию дыхательной недостаточности при бронхолегочной патологии. Широко применяемые для лечения АГ тиазидные и петлевые диуретики, а также индапамид назначаются обычно больным

ХОБЛ с АГ и становятся средством выбора при декомпенсированном хроническом легочном сердце. В подобных ситуациях предпочтение следует отдавать петлевым диуретикам (фуросемид, торасемид). В то же время последние могут вызывать гипокалиемию, что в сочетании с гипоксией является фактором риска развития нарушений ритма и требует назначения калийсберегающих препаратов (спиронолактон, эпленон) [5,9,11].

Большинство гипотензивных препаратов не взаимодействует с бронхолитиками, за исключением некоторых блокаторов кальциевых каналов группы верапамила, повышающего концентрацию теофиллина в крови и увеличивающего тем самым риск токсичности теофиллиновых препаратов. При назначении диуретиков больным, получающим бета₂-агонисты короткого действия, возможно усиление риска развития гипокалиемии. Кроме того, ингаляционное применение бета₂-агонистов (особенно в больших дозах) при неконтролируемом назначении может вызывать тахикардию с повышением АД [11].

Алгоритм гипотензивной терапии у пациентов с АГ в сочетании с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ и/или БА).

Пациентам с АГ в сочетании с ХОБЛ и/или БА с целью достижения целевого уровня АД в качестве стартовой АГТ не рекомендовано назначение бета-адреноблокаторов (ББ), рекомендуется назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонистов кальция (АК). Пациентам с БА и/или ХОБЛ назначение петлевых и тиазидных диуретиков требует осторожности в связи с высокой вероятностью развития гипокалиемии при их совместном применении с β_2 -агонистами и особенно – системными глюкокортикостероидами. ББ могут стать причиной развития бронхоспазма, особенно неселективные, в связи с чем не должны рутинно назначаться пациентам с ХОБЛ и противопоказаны пациентам с БА. Ряд исследований, проведенных у ограниченного числа пациентов, показали, что применение небольших доз высокоселективных ББ не ухудшает и может даже несколько улучшать бронхиальную проходимость [9].

Таким образом, наравне с изменением образа жизни (в первую очередь – отказом от курения) у пациентов с ХОБЛ и/или БА следует начинать терапию АГ с блокаторов РААС и АК. При недостижении целевого АД или наличии сопутствующих заболеваний с соответствующими показаниями можно рассмотреть добавление/назначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков и высокоселективных ББ [9].

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
БА – бронхиальная астма
ББ – бета-адреноблокаторы
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГКС – глюкокортикостероиды
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные механизмы развития АГ у пациентов ХОБЛ и/или БА
2. Опишите особенности суточных колебаний АД у больных с бронхообструктивными заболеваниями
3. Перечислите гипотензивные препараты, рекомендованные для лечения АГ у больных ХОБЛ
4. Опишите особенности применения диуретиков у больных ХОБЛ

Тест № 20

Какие особенности гипотензивных препаратов необходимо учитывать при выборе лечения пациентам с ХОБЛ?

- А. Антагонисты кальция способствуют усилению гиперреактивности бронхов
- Б. На фоне приёма иАПФ возможно развитие брадикининового кашля
- В. Высокоселективные бета-блокаторы полностью лишены бронхоконстриктивных эффектов
- Г. При необходимости сочетания препаратов теофиллина с антагонистами кальция наиболее безопасным является верапамил

Список литературы

1. Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М. и др. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации (краткий вариант). М.: Горячая линия, Телеком. 2016. 36 с.
2. Крючкова О.Н., Турна Э.Ю., Мартынюк М.А. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления. Крымский терапевтический журнал. 2015; №2: 5-9.
3. Одегова А.А., Тарловская Е.И. Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на ремоделирование сердца у пациентов с артери-

- альной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2016; 22(2):184-191.
4. Григорьева Н.Ю. Коморбидный пациент с АГ и ХОБЛ. Лечащий врач. 2016; №7:24-27.
 5. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатъелло Л.Г., Бродская Т.А., Ощепкова Е.В., Белевский А.С., Жернакова Ю.В., Айсанов З.Р., Овчаренко С.И., Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2020; Т. 17. № 3:7-34.
 6. Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии. Русский медицинский журнал. 2016; №16: 1098-1102.
 7. Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019; 11(4):38-55.
 8. А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко, Н.С. Скаржинская, А.В. Сафроненко, О.Е. Коломацкая. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных пациентов. Медицинский вестник Юга России. 2017; Том 8 № 1:32-38.
 9. Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых Год утверждения: 2020 Разработчик клинической рекомендации: Российское кардиологическое общество. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
 10. Королева М.Е. Подходы к антигипертензивной терапии при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких с учетом вариабельности артериального давления и плейотропных эффектов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Казанский государственный медицинский университет. Нижний Новгород, 2019
 11. Малыхин Ф. Т., Батурин В. А. Возможные побочные эффекты лекарственных препаратов у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей патологией. Терапевтический архив. 2016;88(3):100-107.

Глава 21. Артериальная гипертензия и психические расстройства: причины и следствия

Басова А.Я.^{1,2}, Айсин Ф.Р.¹

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы»

² Кафедра психиатрии и медицинской психологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России

Артериальная гипертензия как психосоматическое расстройство

Идея целостности человека, влияния души на тело, существовала с древних времен, тесную связь соматического и психического описывали Аристотель и Гиппократ. J. Heinroth, утверждая примат духа над материей, рассматривал душу как источник психических и соматических болезней [1]. В 1818 г. он ввел в медицину термин «психосоматика», однако сама концепция стала популярной примерно с 1934—1936 гг., после работ известных психоаналитиков F. Dunbar, S. Jelliffe, F. Alexander и др. В этих работах психосоматические заболевания рассматривались как телесные реакции на травматические переживания, функциональные в момент возникновения, но со временем приводящие к морфологическим изменениям в соответствующих органах. Изначально таким образом рассматривалось семь заболеваний («holy seven» – «святая семерка») – бронхиальная астма, язвенный колит, артериальная гипертензия, нейродермит, ревматоидный артрит, язвенная болезнь желудка и язва двенадцатиперстной кишки.

Согласно теории психодинамического конфликта F. Alexander [2] каждому эмоциональному состоянию соответствует свой тип вегетативных нарушений и соматических заболеваний. Для пациента с артериальной гипертензией (АГ) характерны постоянная борьба с нарастающим враждебно-агрессивным чувством, которое не может быть выражено вовне из-за страха потерять уважение других людей. «В детстве они обычно склонны к приступам ярости и агрессии... Понимание возможности потерять из-за своей агрессивности расположение родных и близких заставляет ребенка контролировать свою враждебность и скрывать ее» [3]. Трудности контроля агрессивных устремлений вместе с врожденными или приобретенными патофизиологическими нарушениями ведут к изменениям во внутренних органах. F. Dunbar

выделила особые типы личностей, предрасположенных к развитию тех или иных соматических заболеваний. Так, для пациентов, страдающих АГ, характерны эксплозивность, эмоциональная лабильность, обостренное беспокойство по поводу своего социального статуса [4]. Типичное поведение больного АГ можно определить фразой «Я всегда должен сдерживаться несмотря на то, что разъярен» [5]. Ряд авторов считает, что для пациентов с АГ, также как и для больных с ишемической болезнью сердца, характерно т.н. «поведение типа А» или «коронарный тип личности», т.е. чрезмерное стремление к успеху и признанию, гипертрофированное стремление к контролю, перфекционизм, агрессивность, нетерпеливость [6, 7].

В дальнейшем представления о взаимоотношениях психического и соматического претерпели значительные изменения. Возникли такие области как психозндокринология, психодерматология, психокардиология [8] и др., изучающие вклад психических и соматических факторов в патогенез различных заболеваний, коморбидность соматической и психической патологии.

В течение многих десятилетий взгляд на АГ как на психосоматическое заболевание строился на «трех китах»:

1. Лабильность артериального давления (АД) на фоне острого стресса.
2. Связь между АГ, хроническим стрессом (дистрессом) и особыми эмоциональными состояниями, такими как тревога и гнев.
3. Снижением АД в результате психотерапевтического воздействия, облегчающего эмоциональные реакции и стресс.

Анализ доказательной базы этих утверждений показал, что проведенные исследования имели большие методологические погрешности, а их результаты и выводы до настоящего времени носят крайне противоречивый характер, во многом зависящий от убеждений автора [9, 10, 11]. Так, многие источники указывают на транзиторное повышение АД на фоне острой стрессовой ситуации, которая, например, нередко происходит при виде медицинского работника, т.н. «гипертензия белого халата» («white-coat hypertension»). Однако, связь транзиторного повышения АД с развитием устойчивой АГ на сегодняшний день подтвердить не удалось [12].

Не удалось доказать и прямую связь хронического стресса, например, на работе, а также негативных эмоций, таких как тревога и гнев, с развитием АГ [13]. В одном из исследований в течение 5 лет авторы пытались, но не смогли выявить связь между хроническим стрессом на работе и АГ даже у людей, остро реагирующих на стресс

[14]. Хотя, безусловно, злоупотребление алкоголем и курение, нередко сопровождающие тяжелую нервную работу, могут привести к АГ.

Однако, в ряде исследований показано, что постоянное подавление негативных эмоций, неспособность к их отреагированию вовне, стратегии совладания с эмоциями (копинг-стратегии), основанные на их вытеснении, подавлении и сокрытии, действительно могут привести к развитию АГ [15, 16]. Люди с АГ намного хуже осознают свои эмоции и сообщают о них, чем нормотензивные люди. Установлена связь между АГ и алекситимией – неспособностью полностью осознавать и вербализовать свои эмоции [17, 18]. Показано развитие АГ при посттравматическом стрессовом расстройстве [19].

В настоящее время большое внимание уделяется коморбидности психических и соматических заболеваний. Общеизвестно, что наличие любого психического расстройства существенно увеличивает риск развития хронических соматических заболеваний [20] (как, впрочем, и наоборот).

Так, в 2016 г. было проведено широкомасштабное исследование с участием 19 стран, в котором оценивалась связь психических расстройств с последующим развитием хронических соматических заболеваний [20]. Было установлено, что наиболее часто АГ развивается на фоне депрессии, панического расстройства, фобий, булимии, алкоголизма и наркомании. Отмечалась связь панического расстройства с ранним началом гипертонической болезни. В 2019 г. в Австрии была выявлена коморбидность биполярного аффективного расстройства (БАР) и АГ у мужчин [21]. Указания на коморбидность АГ с тяжелыми психическими расстройствами (шизофренией, БАР) были получены и в других исследованиях [22, 23, 24].

Коморбидность психических нарушений и АГ может быть обусловлена как общей для ряда психических расстройств и некоторых разновидностей АГ генетической предрасположенностью, так и социальными факторами. Люди с хроническими психическими заболеваниями нередко ведут асоциальный образ жизни, курят, злоупотребляют алкоголем и вредной едой. К тому же, о чем будет сказано далее, ряд психотропных препаратов ведет к развитию метаболического синдрома, связанного с манифестацией сердечно-сосудистых заболеваний.

АГ и психофармакотерапия

Как уже было сказано выше, в практике врача нередко наблюдается сочетание АГ с психическими расстройствами, особенно с аффек-

тивными и тревожными нарушениями [24]. Сочетанное применение антигипертензивных и психотропных препаратов, а также влияние последних на АД – представляет собой непростую задачу для врача.

Антидепрессанты все чаще используются не только в практике врача-психиатра, но и в рутинной работе врача соматического профиля. Воздействуя на системы передачи сигналов в мозге, они могут повлиять на регуляцию АД [25]. Трудно говорить о влиянии на АД всех антидепрессантов, так как разные препараты, принадлежащие к разным классам, различаются по профилю побочных реакций. Помимо этого, нужно учитывать индивидуальный ответ на препарат у конкретного пациента и персональные коморбидные состояния.

Самым безопасным классом антидепрессантов, входящим в первую линию лечения депрессивных и тревожных расстройств, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: сертралин, флуоксетин, флувоксамин и др.) Этот класс имеет взаимосвязь с возникновением АГ, однако частота ее развития достаточно низкая – 1-2% [26]. Это обуславливает выбор СИОЗС в случае коморбидной АГ у пациента. СИОЗС может вызывать не только гипертензию, но и гипотензию, в том числе ортостатическую, при этом последняя встречается чаще. СИОЗС являются классом антидепрессантов, имеющим, в целом, нейтральный эффект в отношении АД. При назначении СИОЗС необходимо учитывать их возможные взаимодействия с антигипертензивной терапией, если пациент уже ее получает, так как эти эффекты могут суммироваться и приводить к нежелательным реакциям.

Среди препаратов другой группы: селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), особый интерес представляет венлафаксин, у которого связь с возникновением гипертензии наиболее изучена. Однако увеличение АД при приеме венлафаксина не достигает больших величин [26]. По некоторым данным комбинация венлафаксина с амлодипином может негативно влиять на течение АГ [27]. Концентрация метаболитов венлафаксина были выше у пациентов, принимавших амлодипин, а это, в свою очередь, может привести к усилению норадренергических эффектов и ухудшению течения АГ, а также к снижению эффекта от антигипертензивных препаратов.

В некоторых источниках представлены данные о важности соотношения констант ингибирования переносчиков $NET^1/SERT^1$ для

¹ NET является транспортером (переносчиком) моноаминов и отвечает за натрий-зависимый обратный захват внеклеточного норадренина (норадреналина).

назначения СИОЗС и СИОЗСН, а также есть предложения по измерению риска АГ с помощью этого соотношения [28].

В редких случаях прием СИОЗС и, в меньшей степени, СИОЗСН, особенно в сочетании с другими препаратами может привести к развитию серотонинового синдрома, одним из проявлений которого является повышение АД. Лечение является отмена серотонинового агента и симптоматическая терапия, в некоторых случаях применяют бензодиазепины [29, 30].

Еще одной распространенной группой препаратов являются трициклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин), которые, несмотря на относительно серьезный профиль риска в отношении удлинения интервала QT, в т.ч. риска внезапной коронарной смерти, редко вызывают АГ, и в большей степени являются причиной ортостатической гипотензии.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) способны вызвать существенное повышение АД, но чаще этот эффект встречается при несоблюдении пациентом диеты, а именно потреблении пациентом большого количества продуктов, содержащих тирамин [31]. Поэтому в случае назначения этого класса рекомендуется мониторинг АД.

Прием антидепрессантов необходимо учитывать и при нормальных изменениях в организме – например при беременности. Так, у женщин, принимавших антидепрессанты и/или анксиолитики до 16-й недели беременности, риск развития преэклампсии был в 3 раза выше, чем у контрольной группы. Этот риск можно значительно снизить, отменив препараты до 16-ой недели беременности [32].

Изменения АД нередко возникают и при применении антипсихотиков – нейролептиков. Эффект антипсихотических средств в основном связан с их влиянием на дофаминергическую систему. Дофаминовые рецепторы играют роль в регуляции АД и нарушения в этой системе могут привести к АГ. Рецепторы D1, D3, D4 взаимодействуют с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, D2 и D5 с симпатической нервной системой и связаны с регуляцией периферических адренергических рецепторов [33]. Антипсихотики также как и антидепрессанты, имеют различия по многим параметрам и делятся на классы.

Клиническую значимость имеет разделение антипсихотических средств на типичные и атипичные. Разница в фармакодинамике определяет спектр побочных реакций. Для типичных антипсихотиков в

¹ SERT – натрий-зависимый транспортер серотонина, который транспортирует серотонин из синаптической щели обратно в мозг. Препараты, блокирующие SERT оказались эффективными средствами против депрессии и тревожных состояний.

наибольшей степени характерны неврологические побочные реакции – экстрапирамидные расстройства, а для атипичных – метаболические, в т.ч. повышенный риск развития метаболического синдрома. Тем не менее, старейший антипсихотический препарат хлорпромазин (аминазин) не только обладает выраженным гипотензивным действием, но и прямо прописанным в инструкции по применению аддитивным гипотензивным действием, увеличивающим риск критического падения АД при сочетании его с другими гипотензивными препаратами. Гипотензивное действие фенотиазиновых нейролептиков (аминазина, трифтазина, тизерцина, тиоридазина и др.) обусловлено блокадой α_1 -адренорецепторов. При длительном приеме препаратов этой группы возможно развитие хронического гипотензивного состояния, приводящего к постоянной ишемии миокарда [34].

Метаболический синдром, связанный с длительным приемом атипичных нейролептиков, опосредованно приводит к возникновению АГ. Значительно реже наблюдаются ситуации, когда гипертензия напрямую вызвана приемом антипсихотиков. Например, зафиксирован случай возникновения АГ у ребенка 6 лет при приеме арипипразола по поводу расстройства аутистического спектра [35]. С учетом увеличения доли назначения атипичных антипсихотиков в психиатрии, метаболический синдром становится одной из основных проблем для врача, пациенты которого проходят лечение антипсихотическими препаратами. У пациентов с шизофренией, которые принимают антипсихотики, частота метаболического синдрома может достигать 40% [36]. Среди атипичных антипсихотиков наибольшим риском набора массы тела обладают клозапин и оланзапин [37]. Данные систематических обзоров в отношении риска метаболического синдрома при приеме комбинации антипсихотиков и монотерапии противоречивы и не дают сделать однозначного вывода, хотя некоторые указывают на относительный вред полипрагмазии [38].

Ведение метаболического синдрома на фоне приема антипсихотических средств сводится к снижению дозы, замене лекарственного средства на препарат с низким риском набора массы тела, коррекции диеты, физическим упражнениям. В некоторых странах также применяется метформин, однако в России такая практика не распространена [39].

Психические расстройства как следствие АГ

Возникновение и хроническое течение АГ в свою очередь могут привести к целому ряду психических нарушений, которые можно разде-

лить на нозогении (реакции личности на болезнь) и результаты органического поражения головного мозга, связанного с сосудистой патологией.

Нозогении

Любое соматическое заболевание вызывает у человека комплекс психологических и психопатологических реакций в виде т.н. «реакций личности на болезнь». При длительном течении болезни, сопровождающимся как тягостными соматическими ощущениями, так и неблагоприятными социальными последствиями на фоне психотравмирующей ситуации развивается целый ряд психогенных психических расстройств. Наиболее часто они включают астено-депрессивный, тревожно-депрессивный или депрессивно-ипохондрический синдромы. При длительном течении психогенных психических расстройств в соответствии с концепциями О.В. Кербикова, Я. Семке (концепция континуума "реакция–состояние–развитие" [40]), Н.Д. Лакосиной происходит постепенная смена синдромов: от этапа соматических жалоб через невротическую депрессию к этапу патохарактерологических расстройств [41]. Подобное невротическое развитие личности ведет к формированию нажитой или краевой (по О.В. Кербикову) психопатии.

Для таких пациентов особое значение приобретают психотерапевтические методы, направленные на снижение тревоги и релаксацию. В большинстве случаев они ведут к кратковременному понижению АД, но не снижают его в долгосрочной перспективе [42]. В то же время не следует отрицать позитивный эффект, который оказывают различные формы психотерапевтической помощи на течение любых хронических соматических заболеваний, облегчая реакцию личности на болезнь, предотвращая развитие нозогений, в том числе реактивной депрессии и тревоги, и повышая комплаентность к терапии.

Когнитивные нарушения при АГ

Разрушительное влияние АГ на когнитивные функции описано с конца XIX века, однако систематические исследования этой проблемы начались лишь в середине XX века с работ W. Spieth, F. Wilkie, C. Eisdorfer (цит. по [43]). В нашей стране психические нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга в этот же период изучали Е.С. Авербух [44], Э.Я. Штернберг [45] и др.

Э.Я. Штернберг выделял 3 группы психических расстройств при сосудистых заболеваниях [46].

1. начальные, непсихотические неврозоподобные синдромы;
2. синдромы сосудистой деменции;

3. психотические синдромы.

Начальные этапы формирования психических расстройств при АГ сопровождаются церебростенической симптоматикой с повышенной утомляемостью, плохой переносимостью интеллектуальной нагрузки, комплексом вегетативных нарушений (головные боли, нарушения сна, парестезии и т.п.), а также повышенной раздражительностью, гневливостью. Достаточно рано появляется эмоциональная лабильность со слабодушием, которое сменяется эпизодами дисфорического (тоскливо-злобного) аффекта. Ослабевает запоминание нового опыта, снижается временная и пространственная ориентировка. Появляются ригидность, обстоятельность мышления, склонность к рассуждательству.

В этот период в связи с сохраненной критикой к своему состоянию у больных часто возникают депрессивные и депрессивно-ипохондрические реакции.

На начальной стадии часто возникает заострение, «шаржирование» имевшихся у больного ранее черт личности. Особенно сильно заостряются астенические, тревожные, паранояльные и истерические черты. На первый план выступают тревожность, мнительность, повышенная возбудимость.

Постепенно наступает обеднение психики, нарастает когнитивное снижение, ухудшается память, формируется психоорганический синдром¹. При прогрессивном течении процесса начальные расстройства постепенно стираются, формируется деменция. Скорость прогрессирования заболевания бывает различной, характерно волнообразное течение с улучшениями и ухудшениями состояния. Последние часто связаны с ухудшением общего соматического состояния, добавлением других, в т.ч. инфекционных заболеваний.

Формируется деменция с прогрессирующей амнезией (первыми теряются последние воспоминания), Корсаковским синдромом². Постепенно деменция переходит от парциальной к тотальной.

В зависимости от течения сосудистого процесса на любом этапе могут возникать острые психотические состояния по типу реакций экзо-

¹ *Психоорганический синдром – неспецифический синдром, формирующийся при органическом поражении головного мозга, включает триаду Вальтер-Бюэля:*

- *Снижение памяти,*
- *Снижение интеллекта,*
- *Эмоциональная лабильность.*

² *Корсаковский синдром – разновидность психоорганического синдрома, для которого характерна т.н. фиксационная амнезия (утрата памяти на текущие события) и конфабуляции (ложные воспоминания).*

генного типа (оглушения, делирия, аменции). Они возникают преимущественно в ночные часы, могут быть кратковременными, отличаются атипичностью, синдромальной незавершенностью и часто обозначаются просто как состояния спутанности. При этом глубина помрачения сознания может постоянно меняться, больной то описывает пришедших к нему покойных родственников, то уходит в себя, начинает бессвязно что-то бормотать, возбуждается, пытается куда-то бежать и т.д. Такие состояния могут неоднократно повторяться. Как правило они возникают на фоне резкого ухудшения состояния, например, после острого нарушения мозгового кровообращения, однако в ряде случаев причина остается неясной.

Патогенез когнитивных нарушений при АГ представлен на рис. 1

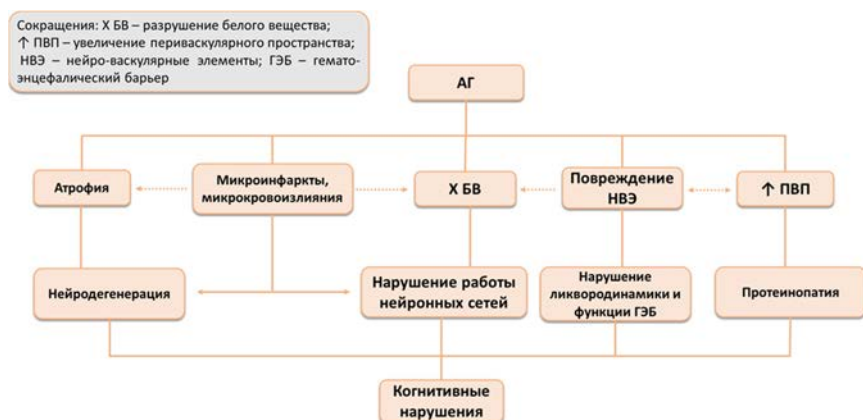


Рисунок 1. Патогенез когнитивных нарушений (по [47]).

Повышение АД ведет к атрофии клеток мозга, микроинфарктам, кровоизлияниям. Микроинфаркты и кровоизлияния нарушают структурные связи между клетками и разрушают нейронные сети. Разрушение белого вещества (БВ) также ведет к нарушению работы нейронных сетей, особенно в таламокортикальной области. Накопление в периваскулярном пространстве (ПВП) белков ведет к нарушению работы нейро-васкулярных элементов (НВЭ), препятствует ликвородинамике и нормальному функционированию гемато-энцефалического барьера (ГЭБ).

Наиболее выраженные изменения происходят при манифестации АГ в середине жизни.

Современные подходы к изучению когнитивных нарушений при АГ привели к выделению 3 стадий когнитивных нарушений [47]:

1. Минимальные когнитивные нарушения – постепенное мягкое снижение когнитивных функций, соответствующее возрасту;
2. Легкие когнитивные нарушения – снижение памяти и интеллекта с сохранением повседневного функционирования;
3. Деменция – снижение памяти и интеллекта с нарушением функционирования.

Анализ структуры когнитивных изменений при АГ показал, что основные нарушения происходят в области т.н. исполнительных функций, т.е. сложных процессов, позволяющих планировать текущие действия в соответствии с общей целью, изменять реакцию в зависимости от контекста, избирательно уделять внимание нужным стимулам [48]. Одновременно с этим отмечалось снижение внимания и скорости движений, что соответствует поражению подкорковых структур [49]. Снижение памяти было связано преимущественно с сочетанной патологией - болезнью Альцгеймера.

В настоящее время существуют убедительные данные о том, что АГ может потенцировать болезнь Альцгеймера. Однако, эта тема, также как и развитие сочетанных когнитивных нарушений в такой ситуации, требует дальнейших исследований [50].

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БАР – биполярное аффективное расстройство

МАО – ингибиторы моноаминоксидазы

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Контрольные вопросы

1. Прокомментируйте возможные эффекты СИОЗС и СИОЗСН в отношении АД
2. Объясните механизм гипотензивного действия фенотиазиновых нейролептиков
3. Прокомментируйте роль атипичных нейролептиков в возможном формировании АГ
4. Перечислите три группы психических расстройств при сосудистых поражениях головного мозга и опишите их основные клинические проявления

Тест № 21

Укажите характерные признаки острых психотических состояний, возможных в рамках когнитивных нарушений при АГ

А. Состояния экзогенного типа, возникают в ночное время, непродолжительные, не всегда связаны с повышением АД

Б. Яркая психотическая симптоматика, развивающаяся на фоне геморрагического инсульта

В. Галлюцинаторно-бредовая симптоматика как парадоксальная реакция в начале лечения ингибиторами МАО

Г. Возникает исключительно у пациентов с анамнезом психических заболеваний на фоне длительно существующей АГ

Список литературы

1. Muskin, P. R. (2007). "Psychosomatic Medicine". American Journal of Psychiatry. 165: 141. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07101619
2. Александер Ф. Психосоматическая медицина: Принципы и применение. Пер. с англ. М: Перрлс 2000; 296
3. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. Пер. с нем. М: ГЭОТАР-Медицина 1999; 373.
4. Dunbar H.F. Psychosomatic Diagnosis. P.B. Hoeber, Inc. (New York) 1943.
5. Медведев В.Э. Современные представления о психосоматических заболеваниях. Вопросы врачебной практики 2010; 12: 60—63.
6. Менделевич В.Д., Соловьева С.Л. Неврология и психосоматическая медицина. М: МЕДпресс-информ 2002; 608.
7. Friedman M., Rosenman R.H. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. JAMA 1959; 169: 12: 1286—1296.
8. Смулевич А.Б., Сыркина А. Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. Москва, МИА, 2005; 777с
9. Hänsel A, von Känel R. Psychosomatik und arterielle Hypertonie – Love it or leave it? [Psychosomatic medicine and arterial hypertension – love it or leave it?]. Ther Umsch. 2012 May;69(5):315-23. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000291. PMID: 22547364.
10. Mann SJ. Psychosomatic research in hypertension: the lack of impact of decades of research and new directions to consider. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012 Oct;14(10):657-64. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00686.x. Epub 2012 Jul 26. PMID: 23031141; PMCID: PMC8108790.
11. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I, Köllner V, Leithäuser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B, Weber CS, Herrmann-Lingen C. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol. 2019 Nov;108(11):1175-1196. doi: 10.1007/s00392-019-01488-w. Epub 2019 May 10. PMID: 31076853.

12. Pickering TG, Gerin W. Cardiovascular reactivity in the laboratory and the role of behavioral factors in hypertension: a critical review. *Ann Behav Med.* 1990;12:3–16.
13. Mann SJ. Job stress and blood pressure: a critical appraisal of reported studies. *Curr Hypertens Rev.* 2006;2:127–138.
14. Fauvel JP, M'Pio I, Quelin P, et al. Neither perceived job stress nor individual cardiovascular reactivity predict high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42:1112–1116.
15. Jorgensen RS, Johnson BT, Kolodziej ME, Schreer GE. Elevated blood pressure and personality: a meta-analytic review. *Psychol Bull.* 1996;120:293–320.
16. Mann SJ, James GD. Defensiveness and essential hypertension. *J Psychosom Res.* 1998;45:139–148.
17. Jula A, Salminen JK, Saarijarvi S. Alexithymia: a facet of essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33:1057–1061.
18. Todarello O, Taylor GJ, Parker JD, Fanelli M. Alexithymia in essential hypertensive and psychiatric outpatients: a comparative study. *J Psychosom Res.* 1995;39:987–994.
19. Kinzie JD, Riley C, McFarland B, Hayes M, Boehnlein J, Leung P, Adams G. High prevalence rates of diabetes and hypertension among refugee psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis.* 2008 Feb; 196(2):108-12.
20. Scott KM, Lim C, Al-Hamzawi A, et al. Association of Mental Disorders With Subsequent Chronic Physical Conditions: World Mental Health Surveys From 17 Countries. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(2):150-158. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2688
21. Reininghaus B, Riedrich K, Dalkner N, Lehner LA, Rieger A, Hamm C, Dorn M, Gradauer L, Hufnagl A, Mayr-Mauhart M, Miniberger G, Schachner A, Waggoner K, Birner A, Platzer M, Fellendorf F, Queissner R, Bengesser S, Reininghaus E. Physical health in individuals with psychiatric disorders in Austria. *J Affect Disord.* 2019 Oct 1;257:38-44. doi: 10.1016/j.jad.2019.06.045. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31299403.
22. Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(2):142-149. doi:10.1016/j.genhosppsych.2013.11.002
23. Hamam MS, Kunjummen E, Hussain MS, Nasereldin M, Bennett S, Miller J. Anxiety, Depression, and Pain: Considerations in the Treatment of Patients with Uncontrolled Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Nov 10;22(12):106. doi: 10.1007/s11906-020-01117-2. PMID: 33170388.
24. Ayerbe L, Forgnone I, Addo J, Siguero A, Gelati S, Ayis S. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018 Jan;225:665–70.
25. Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, Belvederi Murri M, Zanetidou S, Volpi R, Coghi P, Tedeschi S, Amore M, Cabassi A. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 3;8:704281.

26. Thase M. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:502–8.
27. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-induced hypertension. *Endocrinol Met Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):859–73.
28. Montastruc JL, Rousseau V, de Canecaude C, Roussin A, Montastruc F. Role of serotonin and norepinephrine transporters in antidepressant-induced arterial hypertension: a pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Sep;76(9):1321–1327.
29. Ott M, Mannchen JK, Jamshidi F, Werneke U. Management of severe arterial hypertension associated with serotonin syndrome: a case report analysis based on systematic review techniques. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125318818814.
30. «Серотониновый синдром» в «Экстренная и неотложная помощь. Неврология. Психиатрия. Отдельные реанимационные состояния» / Арясова И.К., Айсин Ф.Р., Баранова И.А., Басова А.Я., Бродская О.Н. и др. // ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, Москва. 2021 – 304 с.
31. Gillman PK. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. *J Neural Transm*. 2018 Nov;125(11):1707–17.
32. Bernard N, Forest JC, Tarabulsky GM, Bujold E, Bouvier D, Giguère Y. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Apr 30;19(1):146. doi: 10.1186/s12884-019-2285-8. PMID: 31039756; PMCID: PMC6492434.
33. Gonsai NH, Amin VH, Mendpara CG, Speth R, Hale GM. Effects of dopamine receptor antagonist antipsychotic therapy on blood pressure. *J Clin Pharm Ther*. 2018 Feb;43(1):1–7. doi: 10.1111/jcpt.12649. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29119585.
34. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – № 2.
35. Uzun AD, Sapmaz ŞY, Öztürk M, Kandemir H. Hypertension Induced by Aripiprazole Use in an Autistic Child Patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019 Nov 20;17(4):556–558.
36. Ko Y, Soh M, Kang S, Lee J. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients using antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013;11(2):80–8.
37. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(1):83–96.
38. Ijz S, Blanca Bolea, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S, Moran P. Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome in Schizophrenia: A Review of Systematic Reviews. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2020 Oct;18(4):482–492.

39. Chen C, Huang M, Kao C, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(5):e424–30.
40. Семке В.Я., Нохрина Л.Я. Динамика основных форм неврозов. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1986; 11: 1662–7.
41. Лакосина Н.Д., Трунова М.М. Неврозы, невротические развития личности (клиника и лечение). М.: Медицина, 1994.
42. Linden W, Chambers L. Clinical effectiveness of non-drug treatment for hypertension: a meta- analysis. *Ann Behav Med*. 1994;16:35–45.
43. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1025-1044. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
44. Авербух Е.С. Психика и гипертоническая болезнь. Л.: Медицина, 1965.– 176с.
45. Штернберг Э. Я. Геронтологическая психиатрия. М. «Медицина», 1977, 216 с.
46. Снежневский А.В. Руководство по психиатрии. Т.2. М. «Медицина», 1983.
47. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1025-1044. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313260
48. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA neurology*. 2014;71:1218–1227
49. Smits LL, van Harten AC, Pijnenburg YA, Koedam EL, Bouwman FH, Sistermans N, Reuling IE, Prins ND, Lemstra AW, Scheltens P, van der Flier WM Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychol Med*. 2015 Apr; 45(5):1051-9.
50. Iadecola C, Gottesman RF Cerebrovascular Alterations in Alzheimer Disease. *Circ Res*. 2018 Aug 3; 123(4):406-408.

Глава 22. Псориаз и артериальная гипертензия

Леонова М.А., Дворников А.С.

Кафедра дерматовенерологии им. акад. Ю.К. Скрипкина ЛФ ФГАОУ
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Псориаз является распространенным мультифакторным хроническим системным иммуновоспалительным заболеванием, поражающим кожу, ее придатки, суставы и другие органы. Данным заболеванием страдает приблизительно 3% всего населения мира [1].

В развитии псориаза имеют значение в первую очередь генетическая предрасположенность, а также нарушения функционального состояния иммунной, эндокринной и нервной систем, а также неблагоприятные факторы внешней среды [2].

Псориаз характеризуется нарушением процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, обусловленных патологической активацией Т-клеточного звена иммунной системы и дисбалансом синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, и клинически проявляется избыточным ороговением участков кожного покрова [2].

Основными клиническими формами псориаза являются псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный), себорейный, каплевидный, пустулезный, инверсный, псориазная эритродермия и псориазный артрит [2].



Рисунок 1. Псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный). Псориазные папулы и бляшки, покрытые серебристо-белыми чешуйками, расположенные в области разгибательных поверхностей локтевых суставов
[<http://dermline.ru/htm/61/61900.htm>].



Рисунок 2. Псориаз обыкновенный (вульгарный, бляшечный), распространенные симметричные высыпания в виде папул и бляшек, покрытых серебристо-белыми чешуйками [<http://dermline.ru/htm/59/59607.htm>].

По данным многочисленных исследований было установлено, что псориаз ассоциирован с рядом коморбидных заболеваний, объединенных так называемым термином «псориатический марш»: у пациентов, страдающих псориазом, хроническое воспаление первоначально способствует формированию инсулинорезистентности и в дальнейшем развитию сахарного диабета (СД) 2 типа, что впоследствии приводит к дисфункции эндотелия сосудов, развитию атеросклероза и его возможных осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта [3].

Также псориаз зачастую связан с развитием псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника (в частности болезни Крона), неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) и расстройств настроения (депрессии) [4].

Среди коморбидных заболеваний одним из наиболее распространенных и важных является метаболический синдром (МС). Все большее число клинических исследований и публикаций подтверждает, что псориаз часто связан с МС и его составляющими (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность и СД 2 типа, атерогенная дислипидемия и связанная с ожирением НЖБП) [5, 6].

По сравнению с пациентами с более легким течением псориаза, у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми клиническими проявлениями выше суммарный риск развития МС. МС напрямую увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и преждевременной

смертности у пациентов с псориазом, тем самым существенно снижается качество и продолжительность их жизни [7].

Интересным фактом является то, что псориаз является независимым фактором риска развития СД 2-го типа у взрослых пациентов [8].

Системное воспаление, являющееся основополагающим фактором в патогенезе псориаза, способствует развитию дисфункции эндотелия сосудов, предрасполагающей к развитию атеросклероза и ССЗ. Доказана взаимосвязь псориаза и повышенного риска развития ССЗ (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у взрослых пациентов [9, 10].

Кроме того, степень поражения кожного покрова имеет прямую корреляцию со степенью дисфункции эндотелия сосудов и сердечно-сосудистым риском. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что псориаз может являться независимым предиктором возникновения инфаркта миокарда, особенно при начале заболевания в раннем возрасте. [10]. У пациентов, страдающих псориазом, отмечается склонность уплотнению сосудистой стенки и образованию кальцификатов, что также служит фактором риска атеросклероза [11, 12].

Ассоциированные с псориазом метаболические нарушения (избыточная масса тела, атерогенная дислипидемия) повышают риск развития ССЗ [9]. В настоящее время особый интерес вызывает концепция дисфункции эндотелия сосудов, непосредственно связанная с хроническим системным воспалением (активация Th-1-го и 17-го типов и последующая гиперпродукция провоспалительных цитокинов) [13].

Псориаз является Т-клеточно-опосредованным воспалительным заболеванием, характеризующимся активацией клеток Th-1, Th-17 и Th-22 типов, что приводит к локальному избыточному синтезу лимфоцитами медиаторов воспаления в коже, включая фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (IL)-6, IL-1, IL-17, IL-22, IL23, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерферон- γ .

Данные избыточно синтезируемые провоспалительные цитокины могут мигрировать в системный кровоток и потенциально индуцировать системную инсулинорезистентность, циркуляторную дисфункцию эндотелия сосудов, усиление окислительного стресса, усиление ангиогенеза и гиперкоагуляцию, которые являются общими чертами хронических воспалительных заболеваний и факторами развития сердечно-сосудистых нарушений. [14]. Иммунная система тесно связана с нарушением обмена веществ и риском развития ССЗ, включая АГ [7].

Кроме того, ряд применяемых в терапии псориаза лекарственных средств оказывает негативное влияние на артериальное давление у

данных пациентов. Пациенты, страдающие псориазом, могут иметь более высокий риск АГ при терапии циклоспорином, приеме нестероидных противовоспалительных средств, системных и топических глюкокортикоидов при нерациональном применении [15].

Список сокращений

TNF – фактор некроза опухоли
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
АГ – артериальная гипертония
МС – метаболический синдром
НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Контрольные вопросы

1. Перечислите особые факторы риска развития АГ у пациентов с кожным псориазом

Тест № 22

Понятие "псориатический марш" подразумевает повышенный риск развития внекожных поражений у пациентов с псориазом. Среди них:

- А. Сахарный диабет и атеросклероз
- Б. Болезнь Крона и узловатая эритема
- В. Полиартрит и остеит
- Г. Саркоидоз и эритродермия

Список литературы

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of world-wide epidemiology of psoriasis. J Europ Acad Dermatol Venereol. 2016;31(2):205–212;
2. Псориаз: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_1. Ссылка активна на 15.05.2022;
3. Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, et al. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. Pediatr Dermatol. 2019;36(3):290–297.;
4. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):377-390.;
5. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol. 2013;68(4):654–662.;

6. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis. Lancet. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315.;
7. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. Front Immunol. 2021 Jul 23;12:711060.;
8. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2012;148(9):995–1000.;
9. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol. 2011;20(4):303–307.;
10. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296(14):1735–1741.;
11. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. Dermatology. 2009;218(2):110–113.;
12. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. Br J Dermatol. 2007;156(2):271–276.;
13. Mehta NN, Li K, Szapary P, et al. Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. J Transl Med. 2013;11:194.;
14. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018 Jan-Feb;36(1):21-28.;
15. Hu MY, Yang Q, Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. Clin Exp Dermatol. 2020 Oct;45(7):836-840.

Глава 23. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа

Демидова Т.Ю., Тумова В.В.

Кафедра эндокринологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) продолжает расти во всем мире. Прогнозируется, что число случаев СД2 вырастет с 536,6 миллионов в 2021 году до 783.2 миллионов к 2045 году. [1] Артериальная гипертензия является еще более распространенным явлением, ее распространенность также растет, и по недавним оценкам во всем мире зарегистрировано 1,39 миллиарда случаев. [2]

Артериальная гипертензия (АГ) и СД2 являются частыми сопутствующими заболеваниями. У больных сахарным диабетом АГ встречается в два раза чаще. В свою очередь, пациенты с АГ нередко проявляют резистентность к инсулину и подвергаются большему риску развития диабета, чем люди с нормальным артериальным давлением (АД). [3]

Основной причиной заболеваемости и смертности при СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые усугубляются артериальной гипертензией. Общие механизмы (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс, воспаление и активация иммунной системы), вероятно, способствуют тесной взаимосвязи между диабетом и АГ. [3, 4]

Эпидемиологические исследования подтвердили, что инсулинорезистентность и диабет не только представляют собой метаболические нарушения, но и предрасполагают к гипертонии, жесткости сосудов и связанным с ними ССЗ. Чрезмерная артериальная жесткость и нарушение вазорелаксации, в свою очередь, способствуют ухудшению инсулинорезистентности и развитию сахарного диабета. Проспективное когортное исследование с участием 12 550 взрослых в возрасте от 45 до 64 лет показало, что СД2 почти в 2,5 раза чаще развивается у пациентов с АГ, чем у пациентов с нормальным АД. [5] Данные исследований ARIC, CARDIA и когорты потомства Framingham Heart Study из 10 893 участников показали, что АГ является фактором риска развития диабета и часто предшествует развитию диабета. [6] Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30-45%, у пациентов с СД 2 типа распространенность АГ значительно выше, чем в общей популяции. Распространенность АГ среди лиц с недиагностированным диабетом составила 51,1%, среди лиц с диагностированным диабетом – 58,8%, у пациентов с преддиабетом – 34,2% и у лиц с нормогликемией – 23,8%. [7] В исследовании M. Nowakowska и соавт. АГ была наиболее частым состоянием среди сопутствующих заболеваний у пациентов с СД, ее распространенность составила 45,8% среди женщин и 42,8% – среди мужчин. [8]

АГ может быть следствием осложнений СД (чаще всего нефропатии) или отдельным заболеванием, развивающемся на фоне СД, и более чем в 2 раза чаще регистрируется при СД по сравнению с лицами без него. Именно форма АГ у пациента с СД, зачастую опреде-

ляет различия в тактике ведения сочетанной патологии и прогноз заболевания. Около 80% пациентов с СД 1 типа имеют микроальбуминурию и диабетическую нефропатию, которая обычно играет важную роль в развитии гипертензии. [9] Резистентная АГ чаще встречается у таких пациентов, чем у пациентов без диабета, и эта резистентность связана с более высоким риском прогрессирования диабетической нефропатии. [10] У пациентов с гораздо более распространенным СД 2 типа АГ персистирует при отсутствии клинических заболеваний почек. Также у таких пациентов требует внимания характерное высокое пульсовое давление, что отражает увеличение жесткости артерий среднего и крупного калибра и является предиктором неблагоприятного прогноза. Повышение пульсового давления на 10 мм рт.ст. коррелирует с ростом смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний на 20%. У больных СД часто регистрируют высокое АД в ночные часы, отмечается нарушение суточного ритма (в норме АД ночью на 10—20% ниже по сравнению с дневным периодом). Выраженные колебания АД в течение суток, а также склонность к ортостатической гипотензии обусловлены нарушением регуляции АД и наличием нейропатии. [11]

Недавний анализ данных Фрамингемского исследования также показал, что пациенты с АГ на момент постановки диагноза диабета имели более высокие показатели смертности по всем причинам и событиям сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с диабетом без гипертензии. Эти данные подтверждают сильную связь между сосуществующими СД 2 и АГ и связанным с этим учащением ССЗ. [12, 13]

Данные многочисленных исследований демонстрируют, что контроль за уровнем АД у больных СД может иметь ключевое значение в перспективе улучшения долгосрочного прогноза, и имеет более ценное значение по сравнению с жестким контролем гликемии по отношению к отдаленным микро- и макрососудистым осложнениям.

Патофизиологические особенности артериальной гипертензии и сахарного диабета

СД и АГ тесно взаимосвязаны из-за схожих факторов риска, таких как эндотелиальная дисфункция, сосудистое воспаление, артериальная недостаточность, ремоделирование сосудов, атеросклероз, дислипидемия и ожирение. Есть также значительная схожесть сердечно-сосудистых осложнений СД и АГ, связанная в первую очередь

с микро- и макрососудистыми поражениями. Общие механизмы, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительного стресса, воспаления и активация иммунной системы, вероятно, способствуют взаимосвязи СД и АГ. [14-16]

Артериальное давление (АД) зависит от объема циркулирующей крови (ОЦК) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). ОЦК регулируется объемом крови и сократительной способностью сердца. ОЦК зависит от содержания натрия. Сократительная сила миокарда регулируется активностью симпатической нервной системы (СНС) и работой сердца. ОПСС регулируется тонусом сосудов, на который влияют как сосудистое ремоделирование, так и вазоактивные агенты, включая ренин-ангиотензиновую систему (РАС). [17]

Инсулинорезистентность (ИР). Среди основных патогенетических механизмов развития АГ у пациентов с СД2, следует выделить синдром инсулинорезистентности (ИР) с сопутствующей гиперинсулинемией. ИР выявляется за несколько лет до начала СД2. Она связана с ожирением, особенно с центральным, но может присутствовать и у худощавых людей с АГ. [18] При поступлении избыточного количества калорий, адипоциты подкожной клетчатки и висцерального жира подвергаются гипертрофии. Висцеральные адипоциты более восприимчивы к гибели, поскольку они начинают увеличиваться, их стромально-васкулярная фракция становится инфильтрированной макрофагами. Макрофаги вокруг мертвых адипоцитов образуют «коронаобразные структуры», гистологический вид которых связан с экспрессией цитокинов, включая фактор некроза опухоли-а (ФНО-а), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и индуцируемой синтазой оксида азота. [19] Было доказано, что эти изменения совпадают с началом ИР и обеспечивают патофизиологическую связь между метаболическими и сосудистыми заболеваниями. В дополнение к этим провоспалительным изменениям гипертрофия адипоцитов связана с большими запасами триглицеридов (ТГ), более высокой скоростью липолиза и атерогенным липидным профилем: повышенными концентрациями холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, высокими концентрациями ТГ, аполипопротеина В, обычно в сочетании с низким уровнем липопротеинов высокой плотности. Эти провоспалительные и метаболические последствия ожирения и резистентность к инсулину приводят к эндотелиальной дисфункции, ключевому предшественнику и модулятору атеросклероза. [20]

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов предшествуют повышению АД. В развитии атеросклероза участвуют окислительный стресс, воспаление, вазоактивные вещества, цитокины, хемокины и факторы роста, которые могут влиять друг на друга. [21] Если функциональная вазоконстрикция остается на постоянном уровне, то наблюдается повышение АД в резистивных сосудах, подвергающихся ремоделированию. Этот процесс может развиваться и способствовать прогрессированию ремоделирования сосудов. Наличие сосуществующих факторов риска (например, АГ, СД и дислипидемии) способствует более выраженной дисфункции эндотелия сосудов и в конечном итоге приводит к повреждению различных органов. [22]

Артериальная жесткость. У пациентов с СД2 сообщалось о большей жесткости артерий и дисфункции эндотелиальных клеток сосудов. СД2 и АГ также связаны с большей жесткостью артерий, чем любое из этих состояний в отдельности, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как пол, курение и этническая принадлежность. [23-26] Кроме того, у людей с СД типы клеток, поддерживающие целостность сосудистой стенки в макроциркуляторном русле, более склонны к повреждению, особенно при наличии факторов риска ССЗ. [27] Однако эти макроваскулярные изменения очевидны на предиабетической и предгипертензивной стадиях, что повышает вероятность сосудистой этиологии в патогенезе СД и АГ. [28, 29] Было предложено несколько механизмов, объясняющих большую жесткость артерий у пациентов с СД2 и АГ. Гипергликемия является основным фактором, определяющим как артериальную жесткость, так и толщину интима-медиа сонных артерий (ТИМ). [30] ТИМ является еще одним хорошо зарекомендовавшим себя показателем повреждения, связанного с АГ, независимо предсказывающим сердечно-сосудистые события. [31] Известно, что хроническая гипергликемия связана с накоплением конечных продуктов гликирования (КПГ), которые приводят к атеросклерозу. [32] Этим можно объяснить влияние гликемии на функцию эндотелия. В метаанализе сообщалось, что увеличение ТИМ сонных артерий на 0,13 мм связано с увеличением сердечно-сосудистого риска почти на 40% у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой. [33]

Окислительный стресс. Индуцированный диабетом окислительный стресс вызывается многочисленными процессами, включая стимулированное глюкозой митохондриальное дыхание, стресс эндоплазматического ретикулума, активацию РААС (которая является прооксидантной), снижение антиоксидантной способности сосудов, снижение активности основного антиоксидантного фактора транскрипции ядерного фактора (Nrf-2) и активация изоформ Nox. [34] Из этих механизмов особенно важна активация типов Nox. В сосудах человека были продемонстрированы четыре изоформы Nox, включая Nox1, Nox2, Nox4 и Nox5. Nox-производные активных форм кислорода (АФК), влияющие на окислительно-восстановительные сигнальные пути в сосудистых клетках, таких как MAPK (mitogen-activated protein kinase), белок тирозин фосфатазы, факторы транскрипции, Ca²⁺-каналы, транспортеры ионов и провоспалительные гены. При диабете и АГ окислительный стресс (повышенная биодоступность АФК) способствует воспалению, фиброзу и повреждению сосудов, процессам, которые нормализуются ингибиторами Nox. Nox1, по-видимому, важен при СД и атеросклерозе, это продемонстрировано на мышцах с дефицитом Nox1. [35] Дефицит Nox4 и Nox5 также может быть важен при поражении сосудов и нефропатии, связанных с СД. Было доказано, что почечная экспрессия Nox5 повышена у пациентов с диабетической нефропатией. [36] Более того, у трансгенных мышей со специфичной для подоцитов экспрессией человеческого Nox5, повреждение почек усугублялось СД. [37] Аналогичные результаты наблюдались у мышей, экспрессирующих человеческий Nox5 специфичным образом для гладкомышечных клеток сосудов. [38] Хотя обширные экспериментальные данные показали ренопротекторный эффект ингибирования Nox4 при диабете, недавнее клиническое исследование с использованием ингибитора Nox1/4, не показало улучшения почечной функции у пациентов с диабетической нефропатией. [39]

Окислительный стресс является альтернативным механизмом, который, как предполагается, усугубляет макрососудистые повреждения у пациентов с СД. АФК могут индуцироваться несколькими биохимическими путями, включая активацию полиольного пути и неферментативное образование КПП, каждый из которых может повреждать эндотелиальную систему. Альтернативным, возможно, дополнительным механизмом повреждения сосудов является инактивация оксида азота (NO) свободными радикалами кислорода; интересно, что это было связано скорее с вариабельностью гликемии, чем с

самим уровнем глюкозы. [40] Окислительный стресс является ключевым механизмом глюкозотоксичности при диабете, о чем свидетельствует повышенная выработка АФК в сосудах в ответ на гипергликемию и накопление конечных продуктов окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот. Основными источниками являются НАДФН-оксидазы и дисфункциональная эндотелиальная синтаза оксида азота. АФК взаимодействуют с ДНК и стимулируют многие окислительно-восстановительные сигнальные пути, которые приводят к воспалению, фиброзу и повреждению сосудов. [41] Повышенный сосудистый окислительный стресс при диабете и гипертонии способствует посттрансляционной окислительной модификации белков, вызывая повреждение клеток и сосудистую дисфункцию. Гипергликемия также индуцирует активацию окислительно-восстановительной протеинкиназы C и полиолового и гексозаминового путей, что еще больше способствует митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу, стрессу эндоплазматического ретикулума и последующему повреждению клеток. Окислительный стресс также связан со снижением биодоступности сосудорасширяющего оксида азота, вызывая эндотелиальную дисфункцию. [42, 43]

Воспаление и иммунная система. Связи между воспалением и иммунной системой с метаболической дисфункцией, АГ и ССЗ подтверждаются обширными экспериментальными данными. Клинические исследования показали, что у пациентов с СД2 повышено общее количество лейкоцитов, особенно нейтрофилов и лимфоцитов, что коррелирует с чувствительностью к инсулину, и частично опосредовано воспалительными изменениями жировой ткани. [44] Циркулирующие и местные эффекторные цитокины, такие как TNF- α , IFN- γ , IL-1b и IL-12, могут влиять на чувствительность к инсулину периферических тканей и могут модулировать высвобождение инсулина в островках поджелудочной железы. [45] Повышенная глюкозо- и липотоксичность связаны с инфильтрацией иммунными клетками тканей-мишеней, что влияет на связанное с диабетом повреждение органов-мишеней и сердечно-сосудистые осложнения, включая развитие метаболической кардиомиопатии. [46] Воспаление является ключевым модулятором возникновения СД и АГ.

Гиперинсулинемия. Инсулин в организме выполняет несколько функций: способствует поглощению глюкозы клетками, способствует накоплению гликогена в печени и мышечной ткани, контролирует распад запасов гликогена, способствует развитию жировой ткани и

контролирует расщепление жира. Кроме того, инсулиновый рецептор является частью семейства рецепторных тирозинкиназ, которое включает рецептор тромбоцитарного фактора роста и гепарин-связывающий рецептор, подобный эпидермальному фактору роста. Таким образом, инсулин стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Он перемещает Na^+/K^+ -АТФазу из цитоплазмы в клеточную мембрану, открывая Na^+/H^+ -канал, который пассивно переносит ионы водорода из клетки и ионы натрия в клетку. Этот процесс также увеличивает концентрацию ионов кальция в клетке и снижает pH. Транспорт обмена Na^+/H^+ открывается после восстановления внутриклеточного натрия, и это вызвано индуцированной инсулином активности Na^+/K^+ -АТФазы. Активация Na^+/K^+ -АТФазы приводит к транспорту ионов натрия в кровеносные сосуды через клетки почечных канальцев. Когда дефицит инсулина приводит к диабетическому кетоацидозу, активность Na^+/K^+ -АТФазы снижается, что приводит к увеличению транспорта натрия и водорода в клетку и калия из клетки. Эти изменения увеличивают плотность ионов натрия в клетках и приводят к симптомам высокого уровня калия в сыворотке. Однако, когда резистентность к инсулину вызывает гиперинсулинемию, реабсорбция натрия из почечных канальцев увеличивается, что приводит к повышению АД. [47]

Гиперинсулинемия стимулирует активность симпатической нервной системы и увеличивает экскрецию ренина. Увеличение ренина активирует СНС, что в свою очередь, увеличивает сердечный выброс и ОПСС. Эти изменения в конечном итоге повышают АД за счет увеличения как ОЦК, так и ОПСС. [48]

Гипергликемия. ОЦК также может увеличиваться относительно гиперосмолярности, вызванной гипергликемией. Длительно высокий уровень глюкозы в плазме при СД увеличивает внеклеточное осмотическое давление по отношению к внутриклеточному. Вода выходит из ткани в сосудистую сеть, чтобы уменьшить разницу между внутриклеточным и внеклеточным осмотическим давлением и этот поток увеличивает внеклеточное количество жидкости – объем циркулирующей крови. Следовательно, гипергликемия также приводит к повышению системного АД за счет увеличения ОЦК. [49]

Микробиота кишечника. Появляющиеся данные указывают на то, что изменения микробиоты кишечника способствуют инсулинорезистентности, диабету, гипертонии и сердечно-сосудистым заболева-

ниям. Кишечная флора насчитывает около 100 триллионов микроорганизмов, и эти бактерии модулируют нормальную метаболическую активность и физиологические функции. Например, количество бактерий слепой кишки из рода Bacteroidetes, считающихся «хорошими» бактериями, уменьшается при ожирении, и это уменьшение сопровождается пропорциональным увеличением количества «плохих» бактерий из рода Firmicutes. [50] Эти изменения в микрофлоре кишечника наблюдались у инсулинорезистентных мышей ob/ob53 и db/db54 с СД2. [51] Недавнее исследование предоставило доказательства того, что кишечная микробиота может играть причинную роль в ИР и СД2. В этом исследовании у мышей, получивших трансплантат кишечного содержимого от донора-близнеца с ожирением, развилось ожирение по сравнению с мышами, получившими трансплантат от худого донора-близнеца. [53] Кроме того, пероральное введение полезных бактерий улучшает функцию кишечного барьера и предотвращает метаболические расстройства у мышей с ожирением и СД2. Предполагается, что трансмиссивность кишечных микробов и метаболический фенотип тесно связаны и могут влиять на ожирение, ИР и связанную с ними гипертензию путем модулирования состава микробиоты. [53] К этому моменту одно исследование показало, что кишечная микробиота может продуцировать норадреналин, тем самым способствуя сужению сосудов и гипертензии при ИР. [54] Микробиота обеспечивает новый механизм в изучении ИР и АГ, вызванной СД.

Особенности течения АГ у пациентов с СД

Для пациентов с СД 2 типа характерно не только широкое распространение сердечно-сосудистой патологии, но и наличие особенностей клинических проявлений, к которым относится:

- *Отсутствие ночного снижения уровня АД*

По данным исследований 73,5% пациентов с СД 2 типа имеют недостаточную степень снижения АД (нон-диппер) у 11% ночное давление превышает дневное. А как было выявлено в исследовании RIUMO отсутствие ночного снижения АД приводит к значимому увеличению сердечно-сосудистой смертности. Схожие данные были получены и в Охасамском исследовании: относительный риск сердечно-сосудистой смертности при отсутствии ночного снижения АД у нормотоников повышается в 2,78 раза, а у гипертоников 6,27 раза при

нормальном профиле АД у нормотоников 1,0, у гипертоников 1,92. [55] Таким образом, относительный риск сердечно-сосудистой смертности у нормотоников при нарушении суточного профиля АД даже выше, чем у гипертоников при сохранном суточном ритме. Установлено, что отсутствие ночного снижения АД так же приводит к дополнительному поражению почек. В исследовании у пациентов с гипертонической болезнью пациенты с суточным профилем non-dipper имели достоверно большее снижение клиренса креатинина и повышение экскреции белка с мочой через 3 года наблюдений по сравнению с пациентами с сохранным суточным профилем. [56] Кроме того, недостаточность снижения АД увеличивает риск цереброваскулярных осложнений. [57]

По всей видимости, эти нарушения обусловлены поражением автономной нервной системы (автономной полинейропатией), утраченной способностью регулировать сосудистый тонус. [58] Такой извращенный суточный ритм АД сопряжен с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений как для больных СД, так и без диабета. [59]

- *Гипертония положения с ортостатической гипотонией*

Это нередкое осложнение, наблюдаемое у больных СД, существенно затрудняет диагностику и лечение АГ. При этом состоянии определяется высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при переходе больного в положении сидя или стоя. Ортостатические изменения АД (также, как и извращение суточного ритма АД) связаны с характерным для СД осложнением – автономной полинейропатией, вследствие которой нарушается иннервация сосудов и поддержание их тонуса. [60] Заподозрить наличие ортостатической гипотонии можно по типичным жалобам больного на головокружение и потемнение в глазах при резком подъеме с кровати. Для того, чтобы не пропустить развитие этого осложнения и правильно подобрать антигипертензивную терапию, уровень АД у больных СД всегда необходимо измерять в двух положениях – лежа и сидя. [61]

Особенности лечения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом

Многочисленные исследования показали благотворное воздействие антигипертензивной терапии на снижение частоты инсультов, сердечной недостаточности, развитие почечной недостаточности и гипертензивной ретинопатии, уменьшение количества разрывов при вскрытиях аневризм аорты. [62] Главной целью управления СД остается достижение стойкой, целевой компенсации обменных нарушений, свойственных этому заболеванию, что позволит предупредить развитие указанных нарушений. При стабильной компенсации обмена веществ сохраняется адекватный уровень физической активности, трудоспособности и нормальная продолжительность жизни. Главной задачей лечения АГ является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний, что предполагает достижение целевого уровня АД, коррекцию модифицируемых факторов риска, лечение сопутствующих ССЗ. Достичь этого можно с помощью модификации образа жизни, а также применения рациональной медикаментозной антигипертензивной терапии. [63]

Цели терапии. Целесообразность контроля АД у больных СД была убедительно обоснована в исследовании UKPDS, в котором эффективная антигипертензивная терапия сопровождалась снижением риска микро- и макрососудистых осложнений на 37 и 34 % соответственно. [64] В настоящее время многочисленными многоцентровыми исследованиями доказано, что коррекция АГ приводит к замедлению прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и снижению риска смертности от инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Рандомизированные клинические исследования однозначно продемонстрировали, что достижение АД <140/90 мм рт. ст. снижает сердечно-сосудистые события, а также микрососудистые осложнения. [65, 66] Польза и риски интенсификации антигипертензивной терапии для целевого артериального давления <130/80 мм рт.ст. оценивались в крупных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах клинических исследований. В исследованиях с более низким исходным или достигнутым АД антигипертензивное лечение снижало риск инсульта, ретинопатии и альбуминурии, но влияние на другие исходы ССЗ и сердечную недостаточность не было показано. [67-70] Таким образом, контроль АД <130/80 мм рт. ст. может быть целесообразным у пациентов с диабетом и клинически диагностированными ССЗ (в частности, инсультом), либо 10-летним риском ССЗ $\geq 15\%$ при условии хорошей переносимости.

Немедикаментозная терапия

Коррекция образа жизни является важным компонентом лечения гипертонии, поскольку оно снижает АД, повышает эффективность некоторых антигипертензивных препаратов, способствует другим аспектам метаболического и сосудистого здоровья и, как правило, приводит к небольшому количеству побочных эффектов. Терапия образа жизни заключается в снижении избыточной массы тела за счет ограничения калорийности, увеличения потребления фруктов и овощей, цельнозерновых и нежирных молочных продуктов (2–3 порции в день), избегая чрезмерного употребления алкоголя (не более 2 порций в день у мужчин и не более 1 порции в день у женщин), ограничении потребления натрия с пищей ($<2,3$ г/день), отказ от курения и регулярные физические упражнения, которые состоят из аэробной физической активности продолжительностью около 30 минут, быстрой ходьбы 3-5 раз в неделю. [71, 72] Изменения в образе жизни могут быть также полезны для контроля гликемии и лечения дислипидемии, а также и должны быть рекомендованы всем пациентам даже с умеренно повышенным АД.

Медикаментозная терапия

Начинать лечение рекомендуется при значении офисного АД $>140/90$ мм рт.ст. Одновременно с модификацией образа жизни следует начинать гипотензивную терапию. Выбор препарата среди ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), диуретиков тиазидного ряда и блокаторов дигидропиридиновых кальциевых каналов может быть любым, поскольку контроль АД имеет первостепенное значение в отличие от конкретного класса препаратов. [73] Наиболее важным результатом является снижение АД, независимо от класса. Если АД повышено более $160/100$ мм рт. ст., следует начать фармакологическое лечение минимум двумя препаратами. Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация 2 препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД в большей степени, чем повышение дозы одного препарата. Было показано, что комбинации 2 препаратов в качестве начальной терапии являются безопасными и хорошо переносятся, без какого-либо риска эпизодов гипотонии, даже когда они назначаются пациентам с артериальной гипертензией 1-й степени. [74-76]

Ингибиторы АПФ и БРА рекомендуются в качестве первой линии у пациентов с выраженной альбуминурией (отношение альбумина

к креатинину в моче > 300 мг/г) с целью снижения риска прогрессирования заболевания почек. Их также следует учитывать при умеренно повышенной альбуминурии (альбумин-креатинин в моче 30-299 мг/г), хотя данные о пользе для этой группы пациентов менее убедительны. [77] При выборе второго и третьего препаратов необходимо учитывать другие факторы, такие как наличие отеков, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации или другие сердечно-сосудистые показания, такие как сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса и аритмии. [78-80] В отсутствие других показаний исследование ACCOMPLISH показало, что сочетание ингибитора АПФ и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов превосходит комбинацию ингибитор АПФ и тиазидный диуретик в снижении нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с и без СД. [73]

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут быть полезны для лечения АГ у пациентов с СД, отдельно или в комбинации с ингибиторами АПФ или БРА в фиксированных дозах. Для лиц с предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² следует предпочесть петлевые диуретики вместо тиазидных. [78]

Бета-адреноблокаторы не рассматриваются в качестве антигипертензивных средств первой линии, за исключением пациентов с сердечной недостаточностью или перенесших инфаркт миокарда. Бета-блокаторы могут снижать чувствительность к инсулину и приводить к нарушению регуляции СД2. Нарушение чувствительности гипогликемии, которое наблюдается у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, ограничивает применение этой категории препаратов. [79]

Для пациентов с резистентной АГ (неконтролируемое АД на 3 препаратах в максимально переносимых дозах, включая диуретик, дозированный в соответствии с функцией почек) исследование PATHWAY-2 демонстрирует явное превосходство спиронолактона в снижении АД по сравнению с бисопрололом и доксазозином. [81]

Агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин и рилменидин стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Моксонидин уменьшает активность СНС и тем самым приводит к снижению АД. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии у больных АГ с СД 2 показана в исследовании CAMUS. [82]

Альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин) применяют в составе комбинированной терапии 4-м препаратом. Они улучшают угле-

водный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией. [83]

Влияние новых сахароснижающих средств на АД. Снижение АД примерно на 3-5 мм рт. ст. наблюдалось в испытаниях ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). Было последовательно показано, что лечение эмпаглифлозином снижает АД у пациентов с СД2, при этом наблюдается статистически значимое снижение как офисного, так и амбулаторного АД. Аналогичное снижение АД наблюдалось при применении дапаглифлозина и канаглифлозина. Механизмы, с помощью которых достигается это снижение, до конца не ясны, но, по-видимому, задействованы такие факторы, как сокращение объема из-за осмотического диуреза, потеря веса, лучший контроль уровня глюкозы и снижение жесткости артерий. Многоцентровое исследование EMPA-REG OUTCOME стало первым исследованием, продемонстрировавшим преимущества ингибиторов SGLT-2 в отношении сердечно-сосудистых исходов. Эмпаглифлозин снижал риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта или нефатального инсульта и снижение смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний. [84] Кроме того, наблюдалось значительное снижение частоты сердечной недостаточности. В исследовании CANVAS канаглифлозин показал снижение риска смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта или нефатального инсульта, а также риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности. [85] Аналогичные данные в отношении влияния на артериальное давление и госпитализацию с сердечной недостаточностью также были получены при применении дапаглифлозина в исследовании, в котором преимущественно участвовали пациенты без выявленных ССЗ, и в наблюдательных исследованиях. [86] Обзор данных об ингибиторах SGLT-2 показал, что снижение сердечно-сосудистых событий, наблюдаемое при применении этих препаратов, вероятно, объясняется их влиянием на ожирение и АД, а не их влиянием на уровень глюкозы крови. [87] Механизм, с помощью которого эти препараты снижают АД, до конца не изучен, но это, вероятно, многофакторный эффект, который включает диурез (осмотический и натрийуретический) и снижение артериальной жесткости и симпатического тонуса. Противоотечный эффект этих препаратов предполагает, что их влияние на исходы ССЗ может снизить риск сердечной недостаточности в большей степени, чем риск исходов, связанных с атеротромбозом. В

настоящее время иНГЛТ-2 рекомендованы к применению в том числе у пациентов с сердечной недостаточностью без диабета. [88, 89]

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) могут приводить к умеренному снижению САД на 2-3 мм рт. ст. Результаты исследований по оценке влияния арГПП-1 на сердечно-сосудистые риски (ССР) показали неоднородные результаты. Препараты ликсисенатид и пролонгированный эксенатид в исследованиях EXSCEL и ELIXA показали нейтральный эффект, тогда как другие арГПП-1 в исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2-го типа, продемонстрировали снижение ССР: применение лираглутида в исследовании LEADER (у 85% участников имелись АССЗ) было связано со снижением событий первичной конечной точки на 13%, риска смерти от сердечно-сосудистых причин – на 22%, общей смертности – на 15%, а также снижал риск развития или прогрессирования нефропатии на 22% (преимущественно за счет уменьшения развития макроальбуминурии); семаглутид в исследовании SUSTAIN-6 показал снижение на 26% событий комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо – преимущественно за счет значимого (на 39%) снижения частоты нефатального инсульта и незначимого (на 26%) снижения нефатального инфаркта миокарда, а риск развития и прогрессирования нефропатии на 36%. Дулаглутид в популяции, в которой преобладали участники с ФР (только 31% участников с АССЗ), в исследовании REWIND показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12 %, снижение развития стойкой макроальбуминурии, стойкого снижения СКФ на 30% и более и инициации заместительной почечной терапии на 15% по сравнению с плацебо. [90-95]

Заключение

Поскольку у большинства пациентов с СД2 также присутствует АГ, а сосуществование этих двух факторов существенно увеличивает частоту как микро-, так и макрососудистых осложнений, оптимальный контроль АД должен быть главным приоритетом для врачей, лечащих таких пациентов. Фактические данные показывают, что целевой показатель АД < 140/90 мм рт. ст. применим к большинству пациентов с СД2, но всегда важна индивидуализация. Все классы антигипертензивных препаратов могут использоваться для лечения артериальной гипертензии у пациентов с СД2, если они эффективны и безопасны, а также после учета сопутствующих заболеваний.

Список сокращений

NO – оксид азота

Ngf-2 – ядерный фактор

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АССЗ – ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания

АФК – активные формы кислорода

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ИЛ-6 – интерлейкин-6

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

ИР – инсулинорезистентность

КПП – конечные продукты гликирования

МАРК – mitogen-activated protein kinase

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК – объем циркулирующей крови

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАС – ренин-ангиотензиновая система

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНС – симпатическая нервная система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТИМ – толщина интима-медиа сонных артерий

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ФР – факторы риска

Контрольные вопросы

1. Прокомментируйте вклад инсулинорезистентности в формирование АГ
2. Опишите патофизиологическое сходство СД и АГ
3. Опишите механизм повышения АД на фоне гиперинсулиемии
4. Перечислите особенности течения АГ на фоне СД

Тест №23

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 оказывают благоприятное влияние на течение АГ за счёт следующих механизмов:

- А. Ингибирования минералкортикоидов
- Б. Усиления диуреза, снижения артериальной жёсткости и симпатического тонуса
- В. Мягкого бета1- адреномиметического действия
- Г. Повышения уровня основного обмена

Список литературы

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119
2. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
3. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
4. Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya LR, Manrique S., Sower Jr. Type 2 diabetes and hypertension: update. *Endocrinol Metab Klin North Am.* 2014; 43:103-122. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342:905-912.
6. Wei, G. S., Coady, S. A., Goff, D. C., Jr, Brancati, F. L., Levy, D., Selvin, E., Vasan, R. S., & Fox, C. S. (2011). Blood pressure and the risk of developing diabetes in african americans and whites: ARIC, CARDIA, and the framingham heart study. *Diabetes care*, 34(4), 873–879. <https://doi.org/10.2337/dc10-1786>
7. Cowie C.C. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health : The 2018 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care.* 2019;42(6):994-1004. DOI:10.2337/dci18-0047
8. Nowakowska M., Zghebi S.S., Ashcroft D.M., et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med.* 2020 Jan 25;18(1):22]. *BMC Med.* 2019;17(1):145. DOI:10.1186/s12916-019-1373-y
9. Litovius R., Harjutsalo V., Mutter S., Gordin D., Forsblom S., Groop P.H.; FinnDiane Research Group. Resistant hypertension and the risk of adverse events in people with type 1 diabetes: a nationwide prospective study. *Diabetes treatment.* 2020; 43:1885–1892. doi: 10.2337/dc20-0170
10. Litovius R., Harjutsalo V., Forsblom S., Saraheimo M., Groop P.H.; FinnDiane Research Group. Antihypertensive treatment and resistant hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus by stages of diabetic nephropathy. *Diabetes treatment.* 2014; 37:709–717. doi: 10.2337/dc13-2023
11. Seeders JR. Diabetes mellitus and vascular diseases. *Hypertension.* 2013; 61:943–947. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.0061
12. Fox CS. Risk factors for cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med.* 2010; 20:90-95. doi: 10.1016/j.tcm.2010.08.001

13. Chen G., McAllister FA, Walker R.L., Hemmelgarn BR, Campbell NR. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011; 57:891–897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446
14. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Hayden M.R. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome // *Cardiorenal. Med*. 2011. Vol. 1. № 1. P. 5–12.
15. Sowers J.R. Diabetes mellitus and vascular disease // *Hypertension*. 2013. Vol. 61. № 5. P. 943–947.
16. Massiéra F., Bloch-Faure M., Ceiler D. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation // *FASEB J*. 2001. Vol. 15. № 14. P. 2727–2729.
17. Демидова Т.Ю., Кисляк О.А. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):623-634. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-02.
18. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
19. Giordano A, Murano I, Mondini E, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res* 2013;54:2423-36.
20. Antoniades C. 'Dysfunctional' adipose tissue in cardiovascular disease: a reprogrammable target or an innocent bystander? *Cardiovasc Res* 2017;113:997-8.
21. Camastra S, Vitali A, Anselmino M, et al. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci Rep* 2017;7: 9007.
22. Joffe D, Yanagisawa RT. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: can we stop the weight gain with diabetes? *Med Clin North Am*. 2007;91:1107–23.
23. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, diabetes type II, and their association: role of arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2016;29:5–13.
24. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Saccà L, et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1133–40.
25. Strain WD, Chaturvedi N, Dockery F, Shif R, Shore AC, Bulpitt CJ, et al. Increased arterial stiffness in Europeans and African Caribbeans with type 2 diabetes cannot be accounted for by conventional cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens*. 2006;19:889–96.
26. Park CM, Tillin T, March K, Jones S, Whincup PH, Mayet J, et al. Adverse effect of diabetes and hyperglycaemia on arterial stiffness in Europeans, South Asians, and African Caribbeans in the SABRE study. *J Hypertens*. 2016;34:282–9.

27. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vasc Pharmacol.* 2017;90:1–7.
28. Stehouwer CD, Ferreira I. Diabetes, lipids and other cardiovascular risk factors. In: Safar M, O'Rourke M, editors. *Handbook of hypertension. Arterial stiffness hypertension*, vol. 23. Edinburgh: Elsevier; 2006. p. 427–56.
29. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens.* 2011;13:332–42.
30. Tropeano AI, Boutouyrie P, Katsahian S, Laloux B, Laurent S. Glucose level is a major determinant of carotid intima-media thickness in patients with hypertension and hyperglycemia. *J Hypertens.* 2004;22:2153–60.
31. Rubin J, Nambi V, Chambless LE, Stefes MW, Juraschek SP, Coresh J, et al. Hyperglycemia and arterial stiffness: the atherosclerosis risk in the communities study. *Atherosclerosis.* 2012;225:246–51.
32. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: clinical effects and molecular mechanisms. *Mol Metab.* 2013;3:94–108.
33. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2006;23:609–16.
34. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J* 2016;473:4527–50.
35. Gray SP, Di Marco E, Okabe J, et al. NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus accelerated atherosclerosis. *Circulation* 2013;127:1888–902.
36. Jha JC, Banal C, Okabe J, et al. NADPH oxidase Nox5 accelerates renal injury in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2017;66:2691–703.
37. Mooradian AD. Targeting select cellular stress pathways to prevent hyperglycemia-related complications: shifting the paradigm. *Drugs* 2016;76:1081–91.
38. Madonna R, Caterina RD. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes—part I: pathways of vascular disease in diabetes. *Vasc Pharmacol.* 2011;54:68–74.
39. Madonna R, Caterina RD. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes—part II: cellular mechanisms and therapeutic targets. *Vasc Pharmacol.* 2011;54:75–9.
40. Monnier L, Mas E, Ginet C, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295:1681–7.
41. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002;105: 1656–62.

42. Adeshara KA, Diwan AG, Tupe RS. Diabetes and complications: cellular signaling pathways, current understanding and targeted therapies. *Curr Drug Targets* 2016;17:1309-28.
43. Sedeek M, Montezano AC, Hebert RL, et al. Oxidative stress, Nox isoforms and complications of diabetes-potential targets for novel therapies. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:509-18.
44. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Compr Physiol.* 2018;9(1):1-58. Published 2018 Dec 13. doi:10.1002/cphy.c170040
45. Rehman, K., Akash, M.S.H. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?. *J Biomed Sci* 23, 87 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>
46. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-1727c. doi:10.1093/eurheartj/ehv134
47. Iannello S, Milazzo P, Belfiore F. Animal and human tissue Na,K-ATPase in normal and insulin-resistant states: regulation, behaviour and interpretative hypothesis on NEFA effects. *Obes Rev.* 2007;8(3):231-251. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00276.x
48. Ruster C., Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases // *Semin Nephrol.* 2013; 33: 44–53.
49. Montero D, Diaz-Canestro C, Oberholzer L, Lundby C. The role of blood volume in cardiac dysfunction and reduced exercise tolerance in patients with diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):807-816. doi:10.1016/S2213-8587(19)30119-6
50. Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C., Knight R. D., Gordon J. I. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 11070–11075.
51. Suriano F, Manca C, Flamand N, et al. Exploring the endocannabinoidome in genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: Links with inflammation and gut microbiota. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022;1867(1):159056. doi:10.1016/j.bbalip.2021.159056
52. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
53. Gut Microbiota/Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease/ Hypertension. 2021;78:1197–1205. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981
54. Mittal R, Debs LH, Patel AP, et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2359-2372. doi:10.1002/jcp.25518
55. Ермакова Е.А., Аметов А.С., Черникова Н.А. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // *МС.* 2015. №12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-i-arterialnaya-gipertenziya>

56. Timio M, Venanzi S, LoLLyS, Lippi G. Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3 year Longitudinal study. *Clin. Nephrol.*, 1995, 43: 382-387.
57. Sander D, Winbeck K, KLingeLhofer J, et aL. Extent of cerebral white matter Lesions is reLated to changes bLood pressure rhythmicity. *Arch Neurol.*, 2000, 9: 1302-1307.
58. Nakano S, Fukuda M. Reversed circadian bLood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes*, 1998, 47: 1501-1506.
59. Spalone V, Bernardi L, Ricrdi L et aL. ReLationship between the circadian rhythms of bLood pressure and sympathjvagal in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1993, 42: 1745-1752.
60. Purewall T. S., Watkins P .J. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: review // *Diabetic Med.* – 1995.– № 2. —p.192–200.
61. Monteagudo P. T., Nobrega J. C., Cezarini P. R., Ferreira S. R. G., Kohlmann O. Jr., Ribeiro A. B. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinal* 1996; 135: 683–8.
62. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. 2003, *JAMA* 289:2534–2544.
63. Van Horn L, McCain M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G: The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J AmDiet Assoc* 108:287–331, 2008.
64. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317:703–713, 1998.
65. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
66. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008277 23. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967
67. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352: i717
68. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–2810
69. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and

without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–944

70. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–443
71. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10
72. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311: 507–520
73. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77–85
74. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:202–209
75. Feldman RD, ZouGY, VandervoortMK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646–653
76. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:566–579
77. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047–2056
78. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438
79. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–1689
80. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA* 2020;324:488–504
81. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068
82. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a post-

- marketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669-675. doi:10.1038/sj.jhh.1001676
83. Barrios V, Escobar C, Tomás JP, Calderon A, Echarrí R. Comparison of the effects of doxazosin and atenolol on target organ damage in adults with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the CARDHIAC study: a 9-month, prospective, randomized, open-label, blinded-evaluation trial. *Clin Ther*. 2008;30(1):98-107. doi:10.1016/j.clinthera.2008.01.007
 84. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128
 85. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657
 86. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357
 87. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39
 88. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al.; EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2018;39:363–370
 89. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995–2008
 90. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
 91. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257
 92. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311–322
 93. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 1834–1844
 94. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381:841–851
 95. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394: 121–130

Глава 24. Артериальная гипертензия и ревматические заболевания

Клименко А.А., Аничков Д.А., Кондрашов А.А., Анищенко М.О.

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с распространенностью до 29% в общей популяции [1, 2]. На основании многочисленных исследований показано, что повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 миллионов смертей и более чем 200 миллионов случаев инвалидности в мире [3–5].

АГ широко распространена у пациентов с системными аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями суставов. При многих ревматических заболеваниях (РЗ) наличие АГ также определяет течение и прогноз, нередко служит основной причиной летального исхода при ревматической патологии [6]. Факторы риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений имеют важное значение при ревматической патологии [7]. Такие осложнения, как инфаркт миокарда и инсульт, являются частыми причинами преждевременной смерти больных РЗ и развиваются, по данным разных авторов, у 64—76% больных [4, 5].

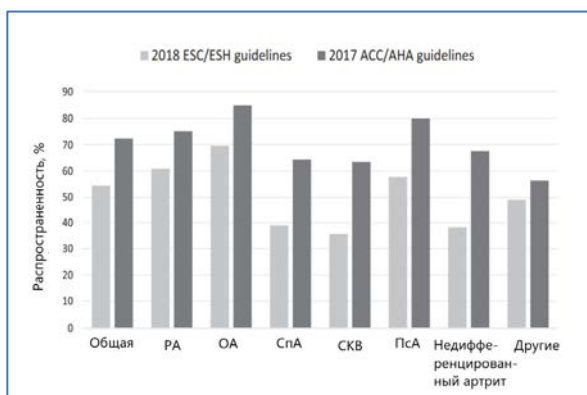


Рисунок 1. Распространенность АГ при ревматических заболеваниях [адаптировано из 8].

Патогенез АГ при ревматических заболеваниях

Традиционные факторы риска, такие как АГ, курение, дислипидемия и ожирение, способствуют эндотелиальной дисфункции при хронических иммуновоспалительных РЗ, но не могут полностью объяснять высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений. Другие факторы, связанные с РЗ, такие как побочные эффекты противовоспалительного лечения, внесуставные проявления основного заболевания и хроническое иммунное воспалительное ассоциированы с развитием ускоренного атеросклероза [9, 10]. Кроме того, малоподвижный образ жизни больных РЗ вследствие функциональных нарушений суставов увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Сопутствующие заболевания при РЗ, включая ожирение, хронический стресс и отсутствие физической активности, могут способствовать развитию АГ. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин 6 (IL-6), связаны с более высоким АД, что иллюстрирует взаимосвязь между АГ и воспалением. Иммунное воспаление вызывает эндотелиальную дисфункцию, увеличивает жесткость артерий и эластичность стенок [12].

Было показано, что иммуно-опосредованные механизмы и хроническое воспаление играют важную роль в патогенезе АГ. При системных аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях АГ является фактором, способствующим развитию субклинического атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с системными аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями получают пользу от рутинного скрининга АГ, учитывая доказательства гиподиагностики и недостаточного лечения повышенного АД у этих пациентов [13].

Повышение АД в первую очередь связано с нарушениями в почках, сосудистой системе и ЦНС, но как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют о причастности иммунной системы к патогенезу эссенциальной гипертензии при РЗ (рис. 2).

Дисфункция иммунной системы, возникающая при РЗ, способствует развитию АГ (рис. 3). Взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системами приводит к хроническому воспалительному состоянию, поражающему почки, сосудистую систему и ЦНС, что способствует развитию аутоиммунно-ассоциированной гипертензии [14].



Рисунок 2. Классификация артериальной гипертензии при РЗ на основании этиопатогенетического представления.

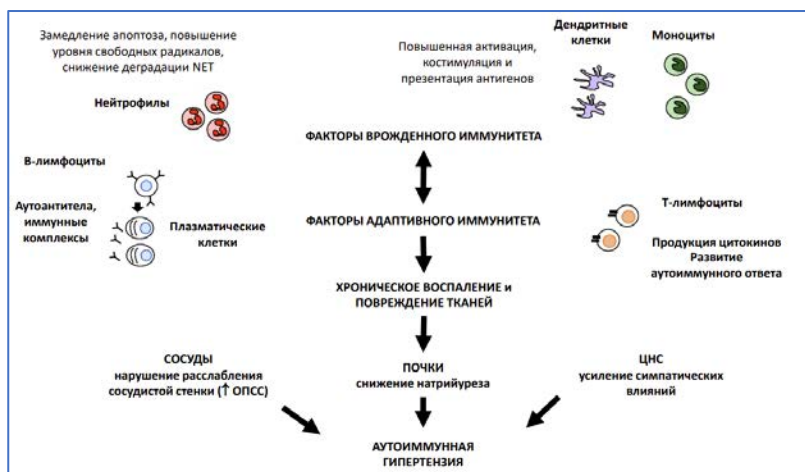


Рисунок 3. Роль иммунной системы в патогенезе АГ при РЗ [адаптировано из 14].

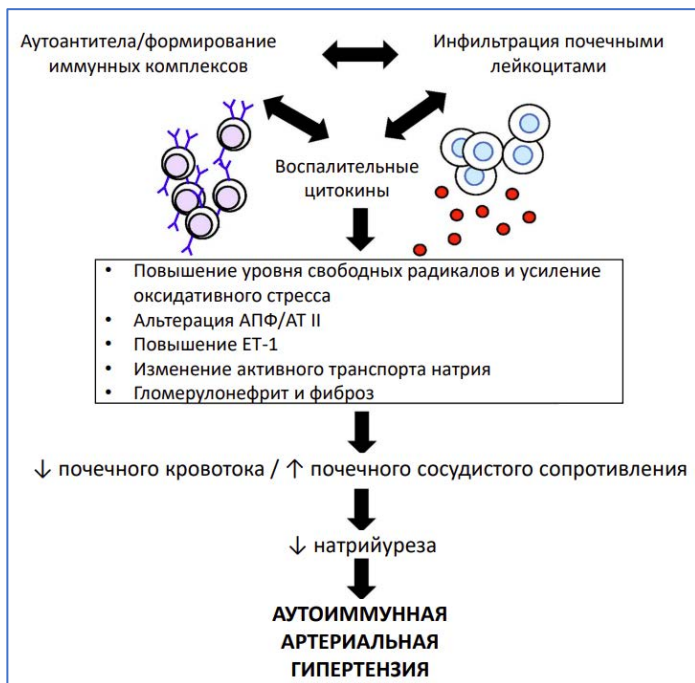


Рисунок 4. Роль иммунной системы в гемодинамической функции почек [адаптировано из 14].

Аутоантитела и иммунные комплексы, почечные лейкоциты и воспалительные цитокины способствуют специфическим изменениям в почках, приводящим к нарушению почечной гемодинамики, нарушению натрийуреза и развитию АГ (рис. 4) [14].

Особенности АГ при некоторых ревматических заболеваниях.

Ревматоидный артрит (РА)

Многие клинические исследования демонстрируют широкий диапазон распространенности АГ у пациентов с РА от 3,8% до 73% [15, 16]. Наличие АГ повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний при РА и является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [17]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований выявил повышение риска инфаркта миокарда на 84% у пациентов с РА

и АГ по сравнению с пациентами с РА без АГ (ОИ = 1,8, 95% ДИ =1,4-2,5) [18].

На АД у пациентов с РА могут влиять несколько факторов, включая воспаление, отсутствие физической активности и прием лекарств [19]. У пациентов с РА наблюдается повышенная жесткость артерий и сниженная эластичность сосудов [20]. Исследования на животных моделях предполагают связь между текущим воспалением и АГ [21, 22].

Несмотря на высокую распространенность АГ и связанный с ней сердечно-сосудистый риск, АГ при РА недостаточно распознается и не достигается оптимального контроля АД [23-25]. Результаты исследования, проведенного в Великобритании, показали, что среди 221 пациента с РА и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у 32% систолическое АД было более 140 мм рт. ст., и только 23% пациентов среди них получали антигипертензивные препараты [26]. Среди больных РА, получавших антигипертензивные препараты, у 50% систолическое АД оставалось выше 140 мм рт. ст. [27].

В исследовании Bartels С.М. и соавт. описано 14974 случая невыявленной АГ, несмотря на регулярное наблюдение пациентов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [25]. Среди них у 201 пациента имелся РА. Было показано, что у больных РА своевременная диагностика АГ была на 29% ниже, чем у пациентов без РА, при среднем периоде наблюдения 14 месяцев (отн. риск 0,7 ДИ 95%) [25]. Этот факт имеет важное клиническое значение, так как неконтролируемая АГ может привести к увеличению числа сердечно-сосудистых событий. В исследовании Singh et al. исследователи использовали модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска из Framingham Heart Study. Это исследование показало, что повышение систолического АД на 20 мм рт. ст. у пациентов с РА было связано с 1572 дополнительными случаями ишемической болезни сердца ежегодно [28]. Учитывая повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с АГ у пациентов с РА, это сопутствующее заболевание требует большего внимания для соответствующего скрининга и оптимального лечения.

По результатам многоцентрового международного исследования COMORA (COMORbidities in Rheumatoid Arthritis, в которое включено 3920 пациентов в среднем возрасте 56 ± 13 лет, длительностью РА $9,6 \pm 8,7$ года и активностью по DAS28 $= 3,7 \pm 1,6$), у 18% пациентов при

первичном осмотре ревматологом по поводу РА была впервые выявлена АГ [29], а среди амбулаторных больных с длительным течением РА доля пациентов с АГ достигала 40% [30].

Независимо от причины АГ, подчеркиваются высокая частота гиподиагностики и недостаточного лечения заболевания при РА, особенно у молодых и пожилых пациентов с избыточной массой тела [24], его связь с поражением органов-мишеней [31], что требует более агрессивной стратегии, направленной на эффективный контроль АД и потенциальное снижение сердечно-сосудистого риска (рис. 5) [8].

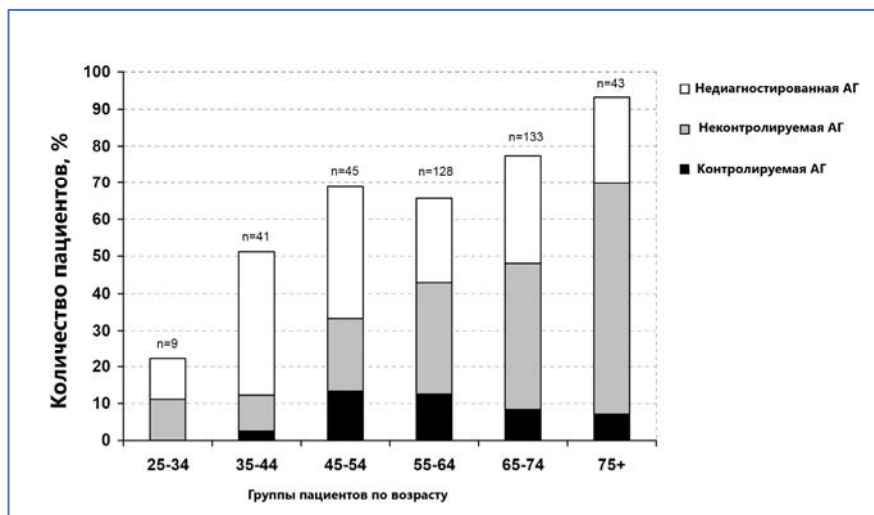


Рисунок 5. Увеличение доли случаев неконтролируемой АГ в старших возрастных группах среди больных РА [адаптировано из 8].

Снижение способности артериальной системы адаптироваться к изменениям кровотока является механизмом, способствующим повышению АД при РА. Имеются данные, которые показали, что сниженная податливость артериальной стенки и повышенная жесткость участвуют в патогенезе АГ [32]. С другой стороны, АГ, по-видимому, имеет более неблагоприятный прогноз при РА, чем у населения в целом [33, 34]. Индивидуальная стратегия снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА, применяемая одновременно с контролем воспалительной активности заболевания, является наиболее эффективной.

Подагра

В генезе АГ при подагре участвуют почечные механизмы (тубулоинтерстициальный нефрит, уратная нефропатия), стимуляция симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипертрофия сосудистой стенки, инсулинорезистентность, увеличение реабсорбции натрия и повышение периферического сосудистого сопротивления. Показано, что характер АД оказывает достоверное влияние на состояние пуринового обмена (уровень мочевой кислоты в крови, ее клиренс, активность ксантиноксидазы, аденозиндезаминазы, 5-нуклеотидазы), но не нарушенный метаболизм липидов (параметры холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности) [35].

Стойкая гиперурикемия (> 420 мкмоль/л у мужчин и > 360 мкмоль/л у женщин), относится к факторам риска развития АГ. По данным исследований, повышение систолического АД > 140 мм рт.ст. регистрируется у 45% больных подагрой, а диастолического > 90 мм рт.ст. – у 43 % [35]. У больных подагрой есть нарушения циркадного ритма АД, что проявляется в большинстве случаев в недостаточной степени снижения АД в ночные часы. Нарушение суточного профиля АД является дополнительным фактором риска кардиоваскулярных осложнений [34]. Кроме того, по данным Реброва А.П. и соавт. больные подагрой, страдающие АГ вследствие малосимптомности повышенного АД, высокой социальной активности, наличия суставного синдрома, отличаются низкой приверженностью к гипотензивной терапии [36].

Таким образом, у больных подагрой, страдающих АГ, по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ, существуют дополнительные факторы риска кардиоваскулярных событий в виде нарушения суточного профиля АД.

Системная красная волчанка

У больных системной красной волчанкой (СКВ) синдром АГ встречается достоверно чаще, чем в общей популяции [17]. Основными причинами развития АГ при СКВ считаются наличие люпус-нефрита, аутоиммунного васкулита и прессорного действия глюкокортикоидов [17].

У пациентов с СКВ и/или АФС рекомендуется тщательная оценка традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и факторов

риска, связанных с заболеванием, для более эффективной их модификации. Фремингемская шкала недооценивает сердечно-сосудистый риск, особенно в отношении инсульта у больных СКВ. Калькулятор QRISK не прошел валидации в популяционных исследованиях у больных СКВ. Новая шкала риска, специфичная для СКВ, которая включала связанные с заболеванием переменные (SLEDAI, волчаночный антикоагулянт и низкий С3) наряду с традиционными факторами риска, выявляет более высокие расчетные риски [37].

У больных СКВ с АГ почки и сосуды как органы-мишени испытывают двойной повреждающий удар: вследствие воздействия аутоиммунного воспаления и высокого АД [38]. Хроническое аутоиммунное воспаление приводит к повреждению сосудистого эндотелия и нарушению его функции, которое может выявляться уже на ранней стадии заболевания [39]. Возникающий дисбаланс между зависимыми от эндотелия вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону увеличения выработки сосудосуживающих факторов инициирует пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов. В результате изменяется соотношение толщины комплекса интима—медиа, увеличиваются показатели ригидности артерий. Нарушение сосудистой архитектоники значительно ускоряет процесс развития атеросклероза и является фактором риска развития кардиоваскулярных событий [22].

Частота развития и тяжесть АГ зависят от степени активности нефрита. Так, по данным Т.Н. Красновой [40], при быстро прогрессирующем люпус-нефрите АГ отмечена у 93% больных, при неактивном — у 39%. В проведенном исследовании активный люпус-нефрит наблюдался у 12,7% пациентов, люпус-нефрит в анамнезе имелся у 38% больных. При этом АГ с активным нефритом отмечена у 5 пациентов из 6, а с неактивным — у 53%. Следует учитывать, что исследование выполнялось у больных с хроническим течением и низкой степенью активности СКВ. В связи с этим у данной группы больных следует рассматривать первичным непочечный генез АГ. Однако нельзя полностью исключить поражение почек у пациентов без клинических проявлений нефрита. По данным биопсии, у больных СКВ нефропатия наблюдается в 100% случаев [3]. В результате иммуновоспалительного повреждения почечных клубочков и интерстициальной ткани при СКВ происходит активация локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проксимальных отделах нефрона, которые располагаются вблизи от юкстагломерулярного аппарата, вырабатывающего ренин.

Таким образом, выделяют ряд особенностей формирования и течения АГ у больных СКВ: высокая частота развития гиперрениновых форм, колебания АД в течение суток в виде пиков и спадов, склонность к ночной АГ и возрастанию диастолического АД, выраженная степень нарушения регуляторной функции сосудистого эндотелия.

Системные васкулиты (СВ).

Распространенность АГ при системных васкулитах высока, но варьирует в зависимости от типа васкулита. Наиболее часто АГ встречается при узелковом полиартериите (54-94%), артериите Такаясу (35-70%) и АНЦА-ассоциированных СВ (микроскопический полиангиит – 30-40%, гранулематоз с полиангиитом – 40-55%, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом – 20-30%), реже АГ регистрируется при гигантоклеточном артериите (2-25%) и IgA-ассоциированном васкулите (2-6%) [41].

АНЦА-ассоциированные СВ характеризуются сходными патоморфологическими изменениями в почках, патогенезом, клиническим течением и прогнозом [42]. Основными отличительными особенностями клинического течения АНЦА-СВ является развитие гломерулонефрита со склонностью к быстропрогрессирующему течению со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 50% в течение нескольких недель или месяцев, сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита, развитие, как правило, ренопаренхиматозной умеренной АГ, требующей назначения терапии иАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и др.

Для узелкового полиартериита, кроме классических микроскопических изменений при биопсии с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, снижения веса, боли и слабости в голенях, ангиографических изменений, характерно развитие злокачественной АГ с диастолическим давлением более 90 мм рт.ст., что сопровождается типичными изменениями сердца (острая и/или хроническая сердечная недостаточность), глазного дна (ретинопатия, отек диска зрительного нерва), развитием гипертонической энцефалопатии [42].

При системных васкулитах с поражением крупных сосудов (аорты и ее крупных ветвей) развивается систолическая АГ, протекающая с высоким пульсовым АД, что обусловлено аортитом и поражением структур аортального клапана с формированием его недостаточности [42]. При артериите Такаясу АГ может быть связана со стенозом по-

чечной артерии и относится к числу неблагоприятных прогностических факторов [42].

Развитие АГ при системных васкулитах часто сопряжено с эскалацией сосудистого повреждения вследствие активного иммунного воспаления либо деструктивных процессов, таких как склерозирование сосудов и образование аневризм, что отличает данный вид АГ быстрыми темпами прогрессирования, существенно ограничивающими возможности адаптации органов-мишеней к резкому повышению АД [42].

Ятрогения и АГ при РЗ. Доказано, что лекарственные препараты, назначаемые пациентам с РЗ, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды, связаны с повышенным риском развития АГ [43]. Негативное влияние НПВП на АД связано с основным фармакологическим эффектом этих препаратов: блокадой индуцируемой формы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и снижением синтеза эйкозаноидов – простагландина E2 (ПГЕ2) и простаглицлина (ПЦ) [43-45]. Эти субстанции играют важную роль в центральных процессах регуляции системного АД – поддержании активного кровотока в почках, стимуляции диуреза и контроле тонуса артериальных сосудов. В частности, ПЦ оказывает прямое вазодилатирующее действие, а ПГЕ2 влияет на активность ренин-ангиотензиновой системы, снижая вазоконстрикцию и реабсорбцию ионов натрия, вызванную ангиотензином II. Определить истинную частоту развития АГ на фоне приема НПВП сложно. Основная причина назначения НПВП – хроническая скелетно-мышечная боль и хронические иммуновоспалительные заболевания, у которых может быть уже наличие факторов риска или самой АГ, особенно у пожилых пациентов. При этом показано, что риск инфаркта миокарда, ассоциированный с приемом НПВП, увеличивается в несколько раз [44, 45]. Глюкокортикоиды также могут повышать частоту кардиоваскулярных событий при РЗ за счет проатерогенного воздействия на липидный профиль [46].

В то же время среди пациентов с РА, получающих метотрексат, риски развития кардиоваскулярных событий ниже, чем у больных, никогда не получавших базисные противовоспалительные препараты [47]. Шведские ученые [48] продемонстрировали снижение риска впервые развившегося кардиоваскулярного заболевания у пациентов с РА на фоне лечения ингибиторами ФНО α в сравнении с группой больных, не получавших эти препараты. В двух других исследованиях по-

добная ассоциация не подтвердилась [49]. По данным исследования QUEST-RA (the QUestionnaires in Standard monitoring of patients with Rheumatoid Arthritis program), больные РА и АГ реже получали метотрексат, но чаще лефлуномид и глюкокортикоиды, чем пациенты с РА без АГ. В то же время терапия метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином, ингибиторами ФНО α и глюкокортикоидами в целом снижала риск развития инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение антималярийными препаратами и препаратами золота не привело к снижению риска сердечно-сосудистых событий [50].

Некоторые особенности лечения АГ при РЗ

Контроль АД у пациентов с РЗ должен осуществляться в соответствии с рекомендациями, применимыми к общей популяции [51-53]. Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендует использовать ингибиторы рецепторов ангиотензина II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в качестве антигипертензивных препаратов первого ряда из-за их дополнительной роли в снижении выраженности воспаления [54].

Ангиотензин II (АТII) не только участвует в патогенезе эндотелиальной дисфункции за счет вазоконстрикторного эффекта, но и обладает мощными провоспалительными и ремоделирующими свойствами, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α , интерлейкина 6, а также молекул адгезии (ICAM-1) и ростовых факторов (VEGF) [55], которые играют важную роль в развитии ангиогенеза при РЗ [56] и эндотелиальной дисфункции [57]. Блокирование эффектов АТII на моделях животных приводило к снижению уровня ICAM-1, молекул сосудистой адгезии 1 (VCAM-1), TNF- α и С-реактивного белка, уменьшению эндотелиальной дисфункции, а применение иАПФ *in vivo* и *in vitro* на культурах клеток вызывало антицитокиновый и противовоспалительный эффекты [58, 59].

Использование иАПФ в комплексной терапии РЗ может быть эффективно и для контроля активности заболевания, и для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что является перспективной и актуальной задачей современной ревматологии [60]. Антигипертензивная терапия у больных РА должна проводиться согласно национальным рекомендациям [61]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ нет раздела, посвященного АГ у больных с

аутоиммунными заболеваниями (но есть разделы по ведению АГ при хронической обструктивной болезни легких, при фибрилляции предсердий и других аритмиях, при сексуальной дисфункции и в других особых клинических ситуациях) [62]. Следовательно, новая стратегия начальной терапии АГ – двойная комбинация препаратов (в одной таблетке): «иАПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов плюс блокатор медленных кальциевых каналов» или «ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов плюс диуретик» – должна применяться у больных РА. Однако следует помнить, что эффективность практически всех классов антигипертензивных препаратов, за исключением блокаторов медленных кальциевых каналов, снижается при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами [63], поэтому первая комбинация предпочтительней.

На основании рекомендаций EULAR от 2022 г. [41, 64] у пациентов с подагрой, васкулитами, системной склеродермией, идиопатическими воспалительными миоозитами и другими системными заболеваниями соединительной ткани управление АД должно осуществляться в соответствии с рекомендациями, принятыми в общей популяции.

В одном крупном проспективном когортном исследовании при системной склеродермии был обнаружен защитный эффект блокаторов кальциевых каналов (БМК), иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина при желудочковых аритмиях [65]. Оба исследования не учитывали смещение показаний. У пациентов с системной склеродермией следует избегать бета-блокаторов [65]. Несмотря на отсутствие крупномасштабных исследований на основании мнения экспертов бета-блокаторы считаются противопоказанными из-за их отрицательного влияния на синдром Рейно. Для лечения АГ, в том числе с целью профилактики почечного криза, предпочтительными являются препараты из группы иАПФ.

Больным подагрой следует избегать применения тиазидных и петлевых диуретиков из-за их влияния на повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Вместо этого можно рассмотреть возможность использования блокаторов кальциевых каналов или лозартана [66–68]. Учитывая низкую приверженность к гипотензивной терапии пациентов с подагрой, а также эффективность, хорошую переносимость, метаболическую нейтральность и безопасность применения, препаратами выбора у пациентов с АГ в сочетании с подагрой являются пролонгированные антагонисты кальция.

Широкомасштабных исследований, сравнивающих эффективность отдельных классов антигипертензивных препаратов при системных васкулитах, не проводилось. Преимуществом антагонистов кальция, в частности, дигидропиридинов III поколения (амлодипин) и недигидропиридинов (верапамил) служит их высокая эффективность как антигипертензивных средств, и низкий риск развития выраженных побочных эффектов на любой стадии нефропатии, включая хроническую болезнь почек продвинутых стадий, а также при гиперкалиемии [69]. Определенным достоинством данной группы препаратов является и то, что их антигипертензивное действие в наименьшей степени ослабляется при совместном применении с НПВП, в сравнении с таковым у диуретиков, иАПФ и β -адреноблокаторов [69]. С другой стороны, следует признать, что возможности данных препаратов по улучшению прогноза при нефропатии и кардиальной дисфункции спорны [70], и это также следует принимать во внимание.

При тяжелом течении узелкового полиартериита требуется одновременное назначение нескольких препаратов: иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов β -адренорецепторов, которые более эффективны в комбинации с диуретиками и/или блокаторами медленных кальциевых каналов [41, 70, 71]. Стабилизация АД с помощью антигипертензивных лекарств разных групп, назначаемых в различных комбинациях, позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности, уменьшить риск развития сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), недостаточности кровообращения. Поскольку иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II могут ухудшать функцию «стенозированной» почки и способствовать развитию почечной недостаточности, лечение этими препаратами требует мониторингирования функции почек и их размеров и проведение при возможности повторной ультразвуковой доплерографии для оценки скорости кровотока в кортикальном слое.

Вместе с тем, применение иАПФ и сартанов при СВ имеет ряд ограничений. При артериите Такаясу и других васкулитах с гемодинамически значимым стенозом обеих почечных артерий или стенозом артерии единственной почки их использование может повлечь падение системного АД с резким угнетением функции почек вплоть до острой почечной недостаточности [71]. Реконструктивные хирургические вмешательства при артериите Такаясу следует проводить в неактивную фазу болезни и в центрах, имеющих достаточный опыт их проведения. К сожалению, у 70% больных артериитом Такаясу имеются показания

для хирургического лечения (расслаивающая аневризма аорты, гемодинамически значимые стенозы/окклюзии сонных артерий, АГ сосудистого генеза, стеноз почечной артерии) [42]. Реконструктивные операции сопряжены с меньшим риском рестеноза, чем ангиопластика или стентирование. Больным со стенозами коронарных артерий может потребоваться операция коронарного шунтирования или проведение чрескожной транслуминальной баллонной ангиопластики [42].

В одном небольшом ретроспективном когортном исследовании было обнаружено увеличение случаев тяжелой мозговой ишемии у пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА), получавших бета-блокаторы [72].

В целом, в настоящее время постулируется, что при лечении АГ у пациентов с подагрой, васкулитами, системной склеродермией и другими системными заболеваниями соединительной ткани целевые уровни АД являются такими же, как и в общей популяции.

Список сокращений

IL-6 – интерлейкин 6
ICAM-1 - молекулы клеточной адгезии
TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа
VEGF– ростовые факторы
VCAM-1 – молекулы сосудистой адгезии-1
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АНЦА– антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела
АТII – ангиотензин II
АФС – антифосфолипидный синдром
БМК – блокаторы кальциевых каналов
ГКА – гигантоклеточный артериит
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
МК – мочевая кислота
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПГЕ2 – простагландин E2
ПЦ– простаглицлин
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания
СВ – системные васкулиты
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЦОГ – циклооксигеназа

Контрольные вопросы

1. Перечислите общие факторы риска АГ у пациентов с ревматическими заболеваниями
2. Объясните механизм аутоиммунно-ассоциированной гипертензии
3. Перечислите факторы, способствующие развитию АГ у пациентов с ревматоидным артритом.
4. Перечислите факторы, способствующие развитию АГ у пациентов с подагрой.
5. Перечислите факторы, способствующие развитию АГ у пациентов с системной красной волчанкой.
6. Перечислите факторы, способствующие развитию АГ у пациентов с системными васкулитами.
7. Прокомментируйте роль ятрогенных воздействий в формировании АГ при ревматических заболеваниях

Тест № 24

Укажите особенности лекарственной терапии АГ у пациентов с ревматическими заболеваниями

- А. Бета-блокаторы противопоказаны при всех системных ревматических заболеваниях
- Б. Ингибиторы ангиотензина-2 и ингибиторы АПФ имеют дополнительное противовоспалительное воздействие
- В. Диуретики рекомендованы в комплексном лечении острого подагрического приступа
- Г. Назначение иАПФ рекомендовано пациентам с системными васкулитами с поражением почечных артерий

Список литературы

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311(5):507–520. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
2. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014. National Center for Health Statistics data brief 2015;(220):1–8.
3. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Circulation 2009;119:243–250. 21.
4. 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 Cardi-

- ology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953–2041.
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019;16 (1):6–31.
 6. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив* 2009;81(5):88-96.
 7. Бритов А.Н. Коррекция сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3:33.
 8. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Koletsos N, Gavrilaki E, Galanopoulou V, Aslanidis S, Douma S. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *J Hum Hypertens*. 2021 May;35(5):419-427. doi: 10.1038/s41371-020-0348-y
 9. Amaya-Amaya J., Sarmiento-Monroy J., Mantilla R., et al. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res* 2003;56:267–286.
 10. Sandoo A., Dimitroulas T., Hodson J., et al. Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1145–1152.
 11. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M., et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the Quest-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
 12. McMaster W., Kirabo A., Madhur M., Harrison D. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res* 2015;116:1022–1033.
 13. Bartoloni E., Alunno A., Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. *Nature Reviews Cardiology* 2018;15(1):33-44.
 14. Taylor EB, Wolf VL, Dent E, Ryan MJ. Mechanisms of hypertension in autoimmune rheumatic diseases. *Br J Pharmacol* 2019;176(12):1897-1913. doi: 10.1111/bph.14604.
 15. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
 16. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167–72.
 17. Innala L, Moller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(4):R131. doi: 10.1186/ar3442.

18. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952.
19. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(9):1286–1298. doi: 10.1093/rheumatology/ken159.
20. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005;46(1):194–199. doi: 10.1161/01.HYP.0000168055.89955.db.
21. Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res* 2016;39(8):567–573. doi: 10.1038/hr.2016.35.
22. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945–2951. doi: 10.1001/jama.290.22.2945
23. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Воспаление и артериальная гипертензия при ревматических заболеваниях. *Клиническая медицина* 2012;1:13-16.
24. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46(9):1477–1482. doi: 10.1093/rheumatology/kem169.
25. Bartels CM, Johnson H, Voelker K, et al. Impact of rheumatoid arthritis on receiving a diagnosis of hypertension among patients with regular primary care. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1281–1288. doi: 10.1002/acr.22302.
26. van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, et al. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(7):1210–1216. doi: 10.1093/rheumatology/kew039.
27. Nguyen-Oghalai T.U., Hunnicutt S.E., Smith S.T., et al. Factors that impact decision making among rheumatologists in the initiation of treatment for hypertension in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13(6):307–312. doi: 10.1097/RHU.0b013e318156bcc2.
28. Singh G., Miller J.D., Huse D.M., et al. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(4):714–719.
29. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
30. Bartels C.M., Johnson H., Alcaraz Voelker K., et al. Frequency and Predictors of Communication About High Blood Pressure in Rheumatoid Arthritis Visits. *J Clin Rheumatol* 2018;24(4):210-217. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000726.

31. Panoulas V., Toms T., Metsios G., et al. Target organ damage in patients with rheumatoid arthritis: the role of blood pressure and heart rate. *Atherosclerosis* 2010;209:255–260.
32. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636–646.
33. Van den Oever I.A.M., Heslinga M., Griep E.N., et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56 (9):1472-1478.
34. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом. *Opinion Lider* 2020;33:36-39.
35. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91.
36. Магдеева Н.А., Ребров А.П. Жесткость сосудистой стенки как маркер эндотелиальной дисфункции у больных подагрой и артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(4):9b-10.
37. Petri MA, Barr E, Magder LS. Development of a systemic lupus erythematosus cardiovascular risk equation. *Lupus Sci Med* 2019;6:e000346.
38. Sinicato N.A., da Silva Cardoso P.A., Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9 (1):15-19.
39. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Мач Э.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Субклинические и клинические проявления атеросклероза при антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив* 2008; 10: 60—67
40. Краснова Т.Н. Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению. *Современная ревматология* 2008;3:18-21.
41. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. М., 2013. Взято с: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf
42. Праскурничий Е.А., Потешкина Н.Г. Артериальные гипертензии при системных васкулитах: клинические особенности и принципы патогенетической терапии. Часть II. возможности оптимизации антигипертензивного лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013;9(6):672-677.
43. Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J, Watson DJ. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2395–2404. doi: 10.1185/030079907X219553.

44. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–289.
45. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2005;165(9):978–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.9.978>
46. Maxwell SR, Moos RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? Postgrad Med J. 1994;70(830):863–70. DOI:<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.70.830.863>
47. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthritis Res Ther 2006;8(5):R151. DOI:<http://dx.doi.org/10.1186/ar2045>
48. Jacobsson LT, Turesson C, Gyllen U, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(7):1213–8.
49. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum 2007;56(3):820–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22418>.
50. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al.; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. Arthritis Res Ther 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383.
51. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of The European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Int J Behav Med 2012;19:403–488.
52. Innala L., Moller B., Ljung L., et al. Cardiovascular events in early ra are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. Arthritis Res Ther 2011;13:R131.
53. Клименко А.А., Аничков Д.А., Демидова Н.А. Рекомендации по артериальной гипертензии европейского общества кардиологов и европейского общества артериальной гипертензии 2018 года: что нового? Клиницист 2018;12(2):10-15. DOI 10.17650/1818-8338-2018-12-2-10-15.
54. Peters M., Symmons D., Mccarey D., Dijkmans B., Nicola P., Kvien T., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:325–331.
55. Соловьев АГ, Резников ЛЛ, Назаров ПГ, Dinarello CA. Провоспалительные цитокины индуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревраща-

- щающего фермента каптоприла. Цитокины и воспаление 2006;5(3):40-5.
56. Taylor PC. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology* (Oxford) 2005;44(6):721-8. doi:10.1093/rheumatology/keh524.
 57. Foster W, Shantsila E, Carruthers D, et al. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. *Rheumatology* (Oxford) 2009;48(3):285-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken486.
 58. Tsuneki H, Tokai E, Suzuki T, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2013;701(1-3):218-27. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.027.
 59. Jacobi J, Maas R, Cordasic N, et al. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H1058-66
 60. Комарова ЕБ, Ребров БА, Князева АК. Ингибитор ангиотензинпре-
вращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного
артрита. *Современная ревматология* 2017;11(3):72–76.
 61. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76 (1):17-28.
 62. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104.
 63. Morgan T., Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(1):53-7.
 64. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221733
 65. Valentini G, Huscher D, Riccardi A, et al. Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: results of the DeSSciPher inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1576–82
 66. Толмачева В.В., Кобалава Ж.Д. Феномен лозартаниндуцированной урикозурии и гипоурикемии: патофизиологические механизмы и клиническое значение. *Клиническая фармакология и терапия* 2003;12(4):14–17.

67. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;7(2):67–69.
68. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В. и др. Урикозурическое действие лозартана. Клиническая фармакология и терапия 2009;5:55–58.
69. Johnston AG, Ngyuyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994;121: 289-300.
70. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int 2004;65:1991.
71. Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Converting enzyme inhibitors and renal function in essential and renovascular hypertension. Am J Hypertens 1991;4:7S.
72. Grossman C, Barshack I, Koren-Morag N, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in patients with giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol 2017;35Suppl 103:88–93.

Глава 25. Периперационное ведение пациентов с артериальной гипертензией

Резник Е.В., Лебедева В.А.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Периоперационное ведение больного предполагает минимизацию стрессового воздействия хирургического лечения на его организм с момента госпитализации в клинику до операции, во время операции и после нее. Важно отметить, что стрессовым фактором является не только операция, но и психоэмоциональное состояние пациента: повышенная тревожность в отношении своего текущего состояния здоровья, потребовавшее хирургического вмешательства, исхода оперативного лечения, так и непривычная окружающая обстановка во время пребывания в стационаре. Это касается как экстренных больных, доставленных в стационар бригадой скорой помощи, так и плановых пациентов.

Взрослые пациенты, которые нуждаются в хирургическом лечении, часто имеют выраженную сопутствующую патологию терапевтического профиля, которая в большинстве случаев представлена артериальной гипертензией (АГ). К данной категории больных относятся как

пациенты, получавшие антигипертензивную терапию на догоспитальном этапе, так и больные с впервые выявленной АГ.

Основными целями периоперационного ведения пациентов с АГ являются обеспечение возможности хирургического вмешательства и минимизация риска сердечно-сосудистых катастроф интраоперационно и в послеоперационном периоде

Для этого необходимо подобрать пациенту гипотензивную терапию, стабильно обеспечивающую должные гемодинамические параметры, а также оценить периоперационный риск.

Стратификация периоперационного риска при АГ

АГ не является независимым фактором риска, но влияет на развитие сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах через поражение органов-мишеней [2].

Клиническими факторами риска некардиальных хирургических операций являются:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия и/или предшествующий инфаркт миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН)
- почечная недостаточность (креатинин сыворотки крови > 170 мкмоль/л (2 мг/дл) или клиренс креатинина < 60 мл/(мин $\times$ 1,73 м²))
- сахарный диабет, требующий инсулинотерапии
- инсульт или транзиторная ишемическая атака [2]

При планировании хирургического вмешательства совокупность вышеуказанных факторов должна быть рассмотрена консилиумом врачей в составе лечащего врача, анестезиолога и терапевта/кардиолога. На этапе предоперационной подготовки к плановым вмешательствам терапевт и/или кардиолог проводят коррекцию терапии или назначают ее пациенту с АГ в соответствии с международными и российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ и рекомендациями по периоперационной оценке сердечно-сосудистой системы и сопровождению пациентов перед некардиохирургическими вмешательствами [3].

В случаях неотложных или экстренных оперативных вмешательств анестезиолог совместно с кардиологом/терапевтом проводят оценку рисков для пациентов с АГ и определяют тактику интраоперационного сопровождения в зависимости от типа хирургического вмешательства (Таблица 1) [4].

Хирургический риск оценивается по вероятности сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда в течение 30 дней с учетом только особенностей хирургического вмешательства, без учета состояния и сопутствующих заболеваний пациента [2] .

Таблица 1

Классификация хирургических вмешательств и риска развития кардиальных осложнений [4].

Низкий риск кардиальных осложнений, < 1 %	Промежуточный риск кардиальных осложнений, 1–5 %	Высокий риск кардиальных осложнений, > 5 %
Поверхностные хирургические вмешательства. - Операции на молочной железе - Челюстно-лицевая хирургия - Операции на щитовидной железе - Глазная хирургия - Операции на сонных артериях (при бессимптомном поражении): стентирование и эндалтерэктомия - Малые гинекологические операции - Малые ортопедические операции (например, менискэктомия) - Малые урологические операции (например, трансуретральная резекция простаты)	Полостные операции: спленэктомия, холецистэктомия. - Операции на сонных артериях (при наличии симптомов): стентирование и эндалтерэктомия - Ангиопластика периферических артерий - Эндоваскулярное лечение аневризм - Вмешательства на голове и шее - Обширные неврологические и ортопедические операции (например, на бедре либо позвоночнике) - Обширные урологические и гинекологические вмешательства - Трансплантация почки - Торакальная хирургия небольшого объема	Обширные вмешательства на аорте и крупных сосудах. - Вмешательства на нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация либо тромбоэмболизэктомия) - Операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе - Резекция печени либо операции на желчных протоках - Резекция пищевода - Операции при перфорации кишечника - Резекция надпочечников - Цистэктомия - Пульмонэктомия - Трансплантация легких или печени

Предоперационная оценка пациента с АГ перед плановыми и неотложными операциями

Пациентов с впервые выявленной АГ рекомендуется обследовать с целью обнаружения поражений органов-мишеней.

Диагностическая тактика включает в себя:

1. Сбор жалоб и анамнеза

При опросе пациента учитываются жалобы пациента и сведения анамнеза, указывающие на наличие АГ, так и на свидетельства вторичного характера заболевания и признаки поражений органов-мишеней. Для точной характеристики АГ необходимо выяснить давность заболевания, уровень максимального зафиксированного АД и обычные значения АД, собрать сведения о проводимой ранее и текущей антигипертензивной терапии. В пользу вторичного характера АГ свидетельствуют указания на наличие заболеваний почек у родственников, а также отклонения в функции этого органа в анамнезе. Кроме того, о вторичной гипертензии будут свидетельствовать жалобы, характерные для гипертиреоза и феохромоцитомы. Особое внимание необходимо уделить клиническим проявлениям поражений органов-мишеней, получить информацию о перенесенных инсультах, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения, признаках ХСН и ИБС.

2. Физикальное обследование

При физикальном исследовании можно найти признаки, указывающие на вторичный характер АГ, кроме того, можно обнаружить проявления повреждения органов-мишеней. О вторичном характере АГ будут свидетельствовать наличие систолического шума при аускультации брюшной полости (стеноз почечных артерий), систолический шум при аускультации грудной клетки в сочетании с ослабленной пульсацией бедренных артерий (коарктация аорты), увеличенные и болезненные при пальпации почки (поликистоз), внешние признаки синдрома Кушинга. В пользу повреждения органов-мишеней будут свидетельствовать найденные при аускультации сердца аритмии, шумы, увеличение границ сердца при перкуссии, усиление верхушечного толчка, двигательные и сенсорные нарушения (последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения). О генерализованном характере атеросклероза с возможным поражением органов свидетельствуют отсутствие пульсации на периферических артериях, систолический шум на сонных артериях [2].

Необходимо измерить массу тела пациента и его рост. На основе указанных величин можно рассчитать индекс массы тела: $ИМТ (кг/м^2) = \text{Масса (кг)} / \text{Рост (м)}^2$. [2]

3. Инструментальные исследования

3.1 Измерение артериального давления (АД).

Впервые обнаруженное в дооперационном периоде повышение АД требует двукратного подтверждения для постановки диагноза АГ.

Необходимо измерить АД на обеих руках. При различии в показателях САД более чем на 15 мм рт. ст. надо принять во внимание возможность атеросклеротического повреждения артерий и в дальнейшем выполнять измерения на руке с большим уровнем АД.[2]

3.2 ЭКГ

У всех пациентов с подозрением на АГ рекомендуется выполнять ЭКГ в двенадцати отведениях для выявления нарушений ритма, проводимости и гипертрофии левого желудочка [5].

3.3 ЭХО КГ

Всем пациентам с подозрением на АГ рекомендуется выполнять ЭхоКГ. Метод позволяет выявить гипертрофию левого желудочка как признак длительно текущей АГ, также дает возможность подтвердить повреждение органа-мишени при наличии зон нарушения сократимости миокарда [6,7]. Оценка функции левого желудочка рекомендована при подозрении на сердечную недостаточность или в случае уже установленного диагноза сердечной недостаточности.

4.3 УЗИ почек

При УЗИ почек могут быть найдены подтверждения вторичного характера АГ.

5. Лабораторные исследования

У пациентов с АГ при подготовке к некардиохирургическому вмешательству для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется выполнять следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, электролиты крови (калий, натрий), глюкоза натощак и гликированный гемоглобин, общий белок и альбумин, креатинин, мочевины, мочевую кислоту, липидный профиль – общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды, общий анализ мочи [8,9].

Лечение неотложных состояний при АГ на этапе предоперационной подготовки

Выделяют следующие варианты неотложных и экстренных состояний при АГ:

- Злокачественная АГ. Тяжелая гипертония в сочетании с выраженными нарушениями, выявленными при осмотре глазного дна (кровоизлияния и/или отек сосочка зрительного нерва). Кроме того, в этом варианте АГ может быть причиной энцефалопатии (в 15 % случаев), острой левожелудочковой сердечной недостаточности, декомпенсации ХСН, острого нарушения мозгового кровообращения. При отсутствии лечения прогноз может быть неблагоприятным.

– Тяжелая гипертония при состояниях, для которых высокое АД крайне опасно и требует незамедлительной коррекции. В частности, к таким состояниям относятся: острое расслоение аорты, острая ишемия миокарда, острая левожелудочковая сердечная недостаточность, травма головного мозга.

– Быстро развивающаяся тяжелая АГ, вызванная феохромоцитомой в сочетании с поражением органов-мишеней.

– Тяжелая АГ у беременных, в том числе при преэклампсии и эклампсии [2].

Необходимо указать на следующие ключевые позиции терапии АГ с критическим течением:

1. Определение главного органа-мишени, поскольку может потребоваться не только гипотензивная терапия, но и специфическое лечение этого органа или изменение тактики антигипертензивной терапии.

2. Соблюдение рекомендаций о сроках и целевых показателях снижения АД при различных клинических ситуациях.

3. Выбор для терапии хорошо управляемых препаратов с внутривенным путем назначения и коротким периодом полувыведения (таблица 4). Использование во время терапии мониторинга гемодинамики [2].

Гипертонический криз – это состояние, сопровождающееся выраженным повышением АД (САД > 180 мм рт. ст. или ДАД > 120 мм рт. ст.) в сочетании с поражением органов-мишеней, которые носят жизнеугрожающий характер и требуют незамедлительного постепенного снижения АД с использованием внутривенного пути введения препаратов. Ранее подобное состояние называли гипертоническим кризом с поражением органов-мишеней или осложненным гипертоническим кризом [14].

Лечение начинается немедленно. АД должно быть снижено не более чем на 25 % от исходного в течение 1–2 ч. Резкое дальнейшее снижение АД до нормальных значений может спровоцировать развитие коронарной или церебральной ишемии. Оптимально проведение гипотензивной терапии постоянной инфузией короткодействующих препаратов (таблица 2) под контролем АД в условиях отделения или палаты интенсивной терапии [10,11,12].

Сублингвальное (в частности, короткодействующий нифедипин) и внутримышечное применение препаратов в этих условиях считается нерациональным ввиду непредсказуемой фармакокинетики.

Более быстрым должно быть снижение АД также при острой левожелудочковой недостаточности (отеке легких) и остром коронарном синдроме [13].

Сроки снижения АД и целевые значения АД при различных жизнеугрожающих клинических ситуациях:

– Злокачественная АГ с наличием или отсутствием острого повреждения почек – в течение нескольких часов. Снижение СрАД на 20–25 %

– Острая ишемия миокарда - немедленно. Снижение САД до уровня менее 140 мм рт. ст.

– Кардиогенный отек легких – немедленно. Снижение САД до уровня менее 140 мм рт. ст.

– Расслоение аорты – немедленно. Снижение САД до уровня менее 120 мм рт. ст. Снижение частоты сердечных сокращений до уровня менее 60 в мин

– Энцефалопатия, вызванная АГ – в течение нескольких часов. Снижение СрАД на 20–25 %

– Преэклампсия, эклампсия – немедленно. Снижение САД до уровня менее 160 мм рт. ст. Снижение ДАД до уровня менее 105 мм рт. ст. [2]

Выраженное повышение АД без острого поражения органов-мишеней (ранее называлось неосложненными гипертоническими кризами, а с 2018 г по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ данное понятие не используется, поскольку выраженное повышение АД без острого поражения органов-мишеней по степени сердечно-сосудистого риска не отличается от бессимптомного повышения АД при неконтролируемой АГ) [14].

Такие клинические ситуации чаще всего развиваются на фоне перерыва в терапии, снижения дозы препаратов или тревожного состояния и не относятся к критическим. Повышенное АД подлежит коррекции путем возобновления или коррекции медикаментозной терапии и купирования тревоги. Для медикаментозной терапии рекомендовано пероральное введение препаратов (таблица 3). В первые 2 ч АД необходимо снизить не более чем на 25 %, целевые значения АД должны быть достигнуты постепенно [2].

Таблица 2

Препараты для лечения неотложных и экстренных состояний при АГ

Класс	Препарат	Режим дозирования	Примечание
Нитраты	Нитропруссид натрия	Начальная доза 0,3–0,5 мкг/кг/мин, максимальная – 10 мкг/кг/мин. Титруют до достижения целевого уровня АД	Для предотвращения передозировки рекомендуется инвазивный мониторинг АД. При длительном применении часто развивается тахифилаксия. При скорости введения более 4 мкг/кг/мин или длительности введения более 30 мин возрастает риск появления токсических эффектов цианидов
	Нитроглицерин	Начальная дозировка составляет 0,3–0,5 мкг/кг/мин, максимальная – 1,5 мкг/кг/мин	Рекомендуется использовать только у пациентов с острым коронарным синдромом или отеком легких (острой левожелудочковой недостаточности). Не рекомендуется использовать при гиповолемии
Прямые вазодилататоры	Гидралазин	Начальная доза составляет 10 мг в/в медленно болюсно (максимальная начальная доза составляет 20 мг), при необходимости повторяют каждые 4–6 ч	АД начинает снижаться в течение 10–30 мин, действие длится 2–4 ч. Непредсказуемость ответа и продолжительности действия не позволяет считать гидралазин препаратом первой линии для экстренного снижения АД

β 1-селективные ад- реноблокаторы	Эсмолол	Нагрузочная доза составляет 500 мкг/кг, вводят за 1 мин, далее – инфузия в 50 мкг/кг/мин. При необходимости дозу увеличивают до достижения максимальной в 200 мкг/кг/мин	Противопоказан для пациентов с базовой терапией β -блокаторами, значимой брадикардией или декомпенсированной сердечной недостаточностью. Высокие дозы препарата могут ингибировать также и β 2-рецепторы, что может привести к нарушению функции внешнего дыхания у предрасположенных пациентов
Неселективные α - адреноблокаторы	Фентоламин	В/в болюс 5 мг. Дополнительные болюсы – каждые 10 мин до достижения целевого уровня АД	Используется при состояниях, вызванных избытком катехоламинов (феохромоцитоме, взаимодействие между блокаторами моноаминоксидазы и пищевыми продуктами, токсические эффекты кокаина, передозировка амфетамина, синдром рикошета при резкой отмене клонидина)
α 1-адреноблокаторы	Урапидил	25 (10–50) мг в/в медленно, поддержание ~ 9 мг/ч в/в	Показан также для купирования рефрактерной гипертензии
Ингибиторы АПФ	Эналаприлат	Начальный болюс – 1,25 мг за 5 мин. Доза может быть увеличена до 5 мг каждые 6 ч для достижения требуемого уровня АД	Противопоказан при беременности. Не рекомендуется в острой стадии инфаркта миокарда и при двухстороннем стенозе почечных артерий. Эффективен при высоком уровне и активности ренина плазмы крови. Пре-

			парат характеризуется отсроченным началом действия (15 мин) и непредсказуемостью гипотензивного ответа
Вазодилатор с седативным эффектом	Магния сульфат	1–2 г/ч	Побочные явления включают гипермагниемию, угнетение дыхательного центра, выраженную брадикардию, АВ-блокаду
Блокатор кальциевых каналов дигидропиридиновый	Нифедипин	Инфузия 0,63–1,25 мг/ч. Суточная доза препарата не должна превышать 30 мг	Противопоказан в остром периоде инфаркта миокарда, при хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации

Таблица 3

Препараты для лечения резких подъемов АД без признаков острого поражения органов-мишеней, наиболее часто используемые вне зависимости от базисной терапии АГ

Препарат	Дозировка	Начало действия, мин	Длительность действия	Побочные эффекты	Примечания
Клонидин	0,075–0,15 мг (п/о или с/л), ежедневно до общей дозы 0,8 мг	30-60	Более 4 ч	Угнетение центральной нервной системы, брадикардия, гипотензия	Ограниченная польза за счет медленного начала и длительного действия
Каптоприл	12,5–25 мг (п/о или с/л), повторно через 30–60	30-60	30-60 мин	Гипотензия, почечная дисфункция, гиперкалиемия	Противопоказан при двустороннем стенозе почечных артерий

	мин				
Нифедин	10 мг, повторно через 30–60 мин	20-30	30-60 мин	Внезапное снижение АД, тахикардия, ишемия миокарда	Противопоказан при тяжелой сердечной недостаточности, тяжелом аортальном стенозе, ишемии миокарда
Пропранолол	20 мг с/л, повторно через 30–60 мин, до 80 мг	10	4 ч	Брадикардия	Противопоказан при: бронхообструктивном синдроме, АВ-блокадах II–III степени, синдроме слабости синусового узла, выраженной синусовой брадикардии (ЧСС < 60 уд./мин)
Моксонидин	0,2–0,4 г однократно	30	6 ч	Головная боль, седативный эффект, сонливость, чрезмерно выраженное снижение АД, головокружение, общая слабость, брадикардия, сухость во рту, рвота	Противопоказан при АВ-блокаде и сино-атриальной блокаде II и III степени, синдроме слабости синусового узла, выраженной брадикардии (ЧСС < 50), хронической сердечной недостаточности III–IV ФК (NYHA), тяжелой печеночной, почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин, креатинин > 160 мл/мин), беременности, лактации, возрасте до 18 лет, одновременном приеме трициклических антидепрессантов

Проведение планового хирургического вмешательства возможно при АД ниже 180/110 мм рт. ст. В случаях, если при поступлении в операционную АД пациента выше указанных цифр, оперативное лечение должно быть отложено до нормализации значений [2].

При экстренных оперативных вмешательствах снижение АД проводится с помощью парентерального введения препаратов. При наличии тахикардии могут быть использованы β -адреноблокаторы (беталок, эсмолол), при сопутствующей ИБС и отсутствии повышения внутричерепного давления – нитраты (нитроглицерин), а также эналаприлат, α -адреноблокатор урапидил, сульфат магния [2].

При АГ 1-й и 2-й степени (САД < 180 мм рт. ст. и ДАД < 110 мм рт. ст.) плановое некардиальное хирургическое вмешательство не рекомендуется откладывать [15].

При АГ 3-й степени рекомендуется оценить преимущества оптимизации антигипертензивной терапии в сравнении с риском задержки оперативного вмешательства. Впервые выявленное поражение органов-мишеней у пациентов с ранее диагностированной АГ может привести к задержке оперативного вмешательства в связи с необходимостью дополнительного обследования и лечения [16].

При исследовании большой группы пациентов старше 65 лет ($n = 251\ 567$), перенесших некардиальное оперативное вмешательство, Venkatesan и соавт. обнаружили, что низкое предоперационное АД в большей степени, чем высокое, связано с повышенным риском послеоперационной смертности [16]. Ими было выявлено повышение риска смертности у пациентов с предоперационным САД < 119 мм рт. ст., ДАД < 63 мм рт. ст. и пульсовым давлением (ПД) < 37 мм рт. ст.; напротив, уровень ПД в пределах 42–58 мм рт. ст. был связан с более низкой послеоперационной смертностью. Изменение относительного риска было нелинейным, демонстрируя возрастание риска при снижении АД. Это согласуется с данными другого исследования: у пациентов при некардиальном оперативном вмешательстве ПД < 45 мм рт. ст. может быть связано с повышением риска смертности. В 1971 г. Prys-Roberts и соавт. показали, что при нелеченной АГ и исходном уровне СрАД ~ 130 мм рт. ст. у пациентов наблюдалась интраоперационная гипотензия, причем у 5 из 7 таких пациентов наблюдалась ишемия миокарда, ассоциированная с колебаниями СрАД более чем на 50 % от исходного уровня [17].

Целевые значения АД для хирургических пациентов

Снижение АД более 20 мм рт. ст. в течение более 1 часа является фактором риска возникновения осложнений у пациентов, страдающих АГ и сахарным диабетом перед некардиальными хирургическими вмешательствами [22]. Чрезмерно агрессивная «нормализация» послеоперационной систолической гипертензии может привести к выраженной клинически значимой диастолической гипотензии и гипоперфузии миокарда. Увеличение пульсового давления является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и маркером выделения пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) [23]. Было установлено, что при лечении ИСАГ понижение ДАД всего на 5 мм рт. ст. значительно увеличивает риск коронарного поражения сердца и инсульта [24].

Тактика антигипертензивной терапии перед хирургическим вмешательством, обоснование отмены некоторых препаратов

Схематичное изображение антигипертензивной терапии на предоперационном этапе представлено на схеме 1[2]

При отказе от антигипертензивной терапии перед операцией во время анестезии часто наблюдаются резкие перепады АД, нарушения ритма сердца и развитие ишемии миокарда, обусловленные влиянием препаратов для анестезии [25]. В этой связи антигипертензивную терапию продолжают вплоть до дня операции, за исключением иАПФ, БРА и диуретиков, прием которых в день операции нежелателен [3,11].

Рекомендуется отменять иАПФ/БРА за 24 ч до некардиального оперативного вмешательства [26]. Отмена иАПФ/БРА за 24 ч до некардиальной операции была связана со снижением риска общей смертности, риска повреждения миокарда и инсульта. В кардиохирургии преимущества такой практики менее ясны [27]. Применение утром в день операции иАПФ нередко приводит к тяжелым гипотензивным эпизодам во время анестезии. Гипотензия наблюдается значимо реже, если отменить эти препараты за день до операции и возобновить лечение сразу при стабилизации состояния [28,29]. При отсутствии противопоказаний следует отменять иАПФ и БРА за 24 ч до операции, возобновить их прием в течение 48 ч после операции [30]

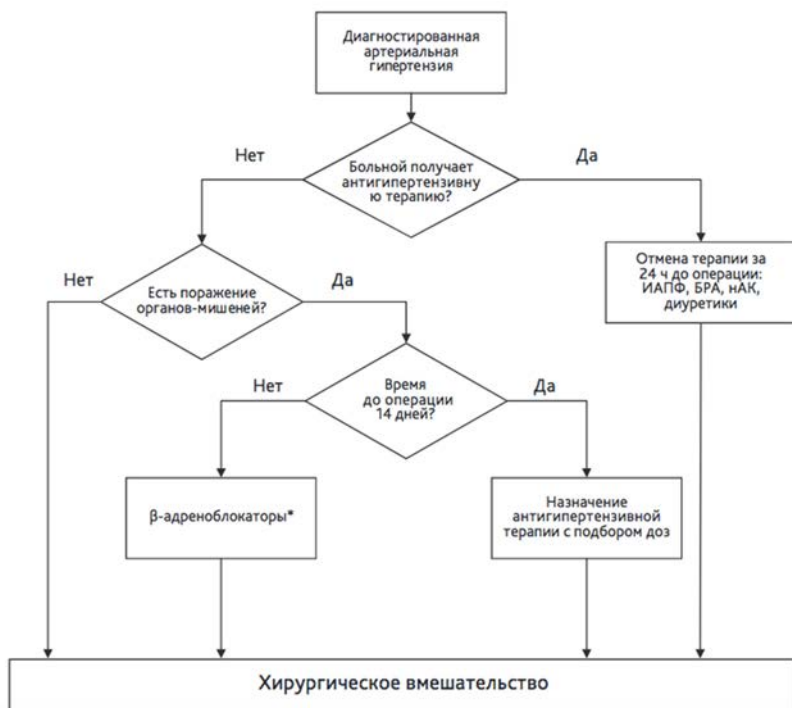


Схема 1. Антигипертензивная терапия на предоперационном этапе.

Рекомендуется избегать назначения диуретиков в день некардиального оперативного вмешательства [31]. Диуретики могут оказывать неблагоприятное действие во время кровопотери и уменьшать объем циркулирующей крови, поэтому в день операции следует избегать их применения. Тиазидные диуретики используются для лечения гипертензии, особенно у пожилых, но при их приеме необходим контроль электролитов (K^+ , Mg^{2+}). Гипокалиемия отмечается у 34 % пациентов, которым выполняются некардиальные оперативные вмешательства. Тиазидные диуретики можно отменить за день до операции и возобновить их прием после операции сразу при возможности. При комбинированном применении с другими гипотензивными агентами возможно резкое снижение АД за счет уменьшения внутрисосудистого объема [3].

Пациентам высокого риска, постоянно получающим β-адреноблокаторы по поводу застойной хронической сердечной недо-

статочности (ХСН) или перенесенного инфаркта миокарда в течение последних 2 лет, рекомендуется продолжать их прием в день операции и в периоперационном периоде.

Пациентам с сочетанной артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) показана периоперационная терапия β -адреноблокаторами, которые считаются эффективными для профилактики кардиальных осложнений. При возможности показано предоперационное титрование в течение 7 дней до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) 60 циклов/мин. С другой стороны, β -адреноблокаторы не должны назначаться в предоперационном периоде только с целью снижения риска, если пациент их до этого не получал, поскольку при этом, наоборот, возрастает риск инсульта и общей летальности [32,33]

Пациентам с АГ в периоперационном периоде рекомендуется с осторожностью назначать недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) [34]. Верапамил и дилтиазем снижают частоту эпизодов ишемии миокарда и наджелудочковой тахикардии и улучшают периоперационный исход. В то же время они могут вызывать такие нежелательные явления, как снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и ЧСС, атриовентрикулярную блокаду; они противопоказаны при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Дигидропиридиновые антагонисты кальция также снижают периферическое сосудистое сопротивление, но могут несколько увеличить (ЧСС) [2].

Агонисты α_2 -адренорецепторов могут вызвать гипотензию во время хирургического вмешательства, назначение в периоперационном периоде не рекомендовано. Резкая отмена их перед анестезией может сопровождаться эффектом рикошета [2].

При назначении антигипертензивной терапии необходимо учитывать побочные эффекты препаратов и противопоказания к их назначению (таблица 4).

Таблица 4

Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия, беременность

β-адреноблокаторы	Атриовентрикулярная блокада 3-й степени. Бронхиальная астма (за исключением небиволола, препарат разрешен к применению при бронхиальной астме)	Заболевания периферических артерий, метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, спортсмены и физические активные пациенты. Хроническая обструктивная болезнь легких – разрешены
АК дигидропиридиновые	—	Тахикардии, хроническая сердечная недостаточность
АК недигидропиридиновые	Атриовентрикулярная блокада 3-й степени. Хроническая сердечная недостаточность	—
иАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	—
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	—
Диуретики, антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, хроническая почечная недостаточность	—

Антигипертензивная терапия при сопутствующих заболеваниях

При предоперационной подготовке пациентов с АГ следует учитывать особенности имеющейся сопутствующей патологии.

Ишемическая болезнь сердца

Доставка кислорода к миокарду может быть ограничена поражением коронарных сосудов. Снижение САД вместе с ДАД уменьшает ишемию и риск осложнений. Выраженное снижение ДАД (< 60 мм рт. ст.) может увеличить риск осложнений. При отсутствии противопоказаний у пациентов с ИБС терапию следует начинать с β-адреноблокаторов под контролем частоты и ритма сокращений сердца. Пролонгированные антагонисты кальция следует применять при недостаточном эффекте или противопоказаниях к β-адреноблокаторам. Неэффективная двухкомпонентная терапия может потребовать добавле-

ния нитратов. Если β -адреноблокаторы назначаются впервые, необходим подбор дозы, и лечение должно быть начато не ранее чем за 1 день до операции, оптимально за 1 неделю до операции. В случае перорального введения препаратами выбора являются бисопролол и атенолол [28].

Хроническая сердечная недостаточность

До 40–50 % пациентов с ХСН имеют сохраненную систолическую функцию – сердечная недостаточность манифестирует гипертензией, дилатацией левого желудочка и изолированной диастолической дисфункцией. Оптимальная терапия требует соблюдения специальных протоколов лечения в зависимости от класса ХСН: NYHA (New-York Heart Association) класс I – ИАПФ и β -адреноблокаторы, возможно тиазидные диуретики; NYHA класс II–III – ИАПФ и β -адреноблокаторы, возможно антагонисты альдостерона, петлевые диуретики. При ХСН NYHA класс IV – расширенная терапия, включая инотропы, имплантируемые дефибрилляторы, бивентрикулярные пейсмейкеры, имплантируемые устройства поддержания кровообращения, трансплантацию сердца. Недигидропиридиновые антагонисты кальция не используются, так как они могут ухудшать сократительную способность миокарда и усугублять систолическую сердечную недостаточность [28].

Сахарный диабет

АГ диспропорционально чаще встречается у больных диабетом, а у пациентов с АГ диабет развивается в 2,5 раза чаще. При сахарном диабете отсутствует нормальное ночное «снижение» АД, часто сопутствует поражение почек с альбуминурией и/или почечной недостаточностью. ИАПФ и БРА – важный компонент терапии у больных диабетом, при наличии поражения коронарных сосудов показаны β -адреноблокаторы (небиволол, карведилол). Возможно назначение блокаторов кальциевых каналов. Стоит отметить, что тяжесть АГ у больных с метаболическим синдромом выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. У больных с метаболическим синдромом вероятность поражения сердца и мозга увеличивается в 5 раз, почек – в 3 раза, сосудов – в 2 раза. Наличие сахарного диабета снижает вероятность достижения эффективного контроля АД в 1,4 раза, гиперхолестеринемии – в 1,5 раза, ожирения – в 1,7 раз. При наличии любых 3 факторов риска эффективность лечения снижается в 2 раза [35].

Хроническая почечная недостаточность

Связанное с возрастом снижение функции почек (уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 1–2 мл/мин в год) пропорционально уровню АД. При отсутствии контроля артериальной гипертензии снижение функции может ускоряться до 4–8 мл/мин в год. Рекомендованы ИАПФ или БРА в комбинации с диуретиками (чаще петлевыми) [2].

АГ при заболеваниях легких

Лекарственные препараты, используемые для лечения бронхообструктивного синдрома, часто повышают АД. Наиболее безопасными в этом отношении являются ипратропия бромид и ингаляционные глюкокортикостероиды.

При хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме препаратами выбора являются БРА и антагонисты кальция. С целью урежения ЧСС могут быть использованы If-ингибиторы (ивабрадин). При наличии обоснованных показаний больным с хронической обструктивной болезнью легких могут быть назначены β -адреноблокаторы (метопролол замедленного высвобождения, небиволол, карведилол, бисопролол), ИАПФ, диуретики [2].

Цереброваскулярные заболевания

Не доказано преимуществ того или иного препарата в профилактике инсульта. Полезно применение ИАПФ, дигидропиридиновых антагонистов кальция. АД часто повышается в раннем послеоперационном периоде. Антигипертензивная терапия, как правило, не показана в остром периоде мозгового инсульта и начинается только после стабилизации состояния пациента. При значительном повышении АД (при ишемическом инсульте САД > 220 мм рт. ст. или ДАД > 120–140 мм рт. ст.) рекомендуется снижение АД на 10–15 % под контролем неврологической симптоматики (при низком давлении симптоматика может усугубиться счет снижения центрального перфузионного давления) [2].

АГ у беременных

Препарат первого выбора при лечении беременных – метилдопа. Препарат нежелательно использовать на 16–20-й неделях беременности в связи с возможностью влияния на содержание допамина у плода. Препаратом второй линии является нифедипин, возможно использование его пролонгированных форм. При резком повышении АД у беременных препарат назначается внутрь. Показано также применение та-

ких β -адреноблокаторов, как ацебутолол, метопролол, атенолол. Неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол) использовать нежелательно, так как они усиливают сократительную активность матки. Диуретики назначают только при хронической АГ при гиперволемии и отсутствии синдрома задержки роста плода, а также при ХСН. У беременных противопоказано назначение иАПФ, БРА и препаратов раувольфии в связи с их потенциальным тератогенным действием на плод. Не рекомендованы также индапамид и агонисты имидазолиновых рецепторов, так как их влияние на организм беременной и плода не изучено. Возможно использование магния сульфата в/в с аккуратным подбором дозы. Препарат не назначают при скорости клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин [2].

АГ у пожилых пациентов

Начальные дозы антигипертензивных препаратов у пожилых должны быть снижены из-за высокого риска развития побочных эффектов. Необходимо помнить, что снижение ДАД ниже 60–70 мм рт. ст. ухудшает прогноз. В настоящее время не доказано, что классы антигипертензивных препаратов существенно различаются по своей способности снижать АД и обеспечивать протекцию органов-мишеней у молодых и пожилых пациентов. В то же время для лечения ИСАГ наиболее эффективны дигидропиридиновые антагонисты кальция, тиазидные диуретики, АК и БРА. Показано, что препарат индапамид достоверно снижает общую смертность и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц старше 80 лет. [29]

Интраоперационное ведение пациентов с АГ

Интраоперационное ведение пациентов с АГ входит в компетенции врача-анестезиолога, при этом необходимо соблюдать несколько важных рекомендаций:

- У пациентов с АГ рекомендуется избегать выраженных колебаний АД во время хирургической операции
- При исходно нестабильной гемодинамике, а также при выполнении вмешательств с высоким риском кардиальных осложнений рекомендуется проведение мониторинга центральной гемодинамики
- Во время анестезии не рекомендуется допускать снижения СрАД ниже 60–70 мм рт. ст. (либо не более чем на 20 % от исходного) и снижения САД ниже 100 мм рт. ст. [23]

Послеоперационное ведение пациентов с АГ

Помимо стандартных подходов к ведению послеоперационного периода, у пациентов с АГ необходимо обратить особенное внимание на своевременность и адекватность их обезболивания, так как боль может вызвать повышение АД [23].

У пациентов с ИБС, цереброваскулярными нарушениями, почечной недостаточностью рекомендуется избегать назначения нестероидных противовоспалительных средств (особенно ингибиторов циклооксигеназы-2) в качестве анальгетиков первой линии [36]. Для снижения риска развития послеоперационных кардиальных осложнений рекомендуются поддержание нормотермии и предупреждение гипотермии [2].

Следует продолжить гипотензивную терапию, принятую на предоперационном этапе. Внутривенные гипотензивные препараты предпочтительнее таблетированных, при условии, что пациенту будет осуществляться тщательный мониторинг.

Возможные варианты изменения АД в послеоперационном периоде включают послеоперационную гипертензию (повышение САД на 20 % или более по сравнению с дооперационными показателями) и послеоперационную гипотензию (снижение САД более чем на 20 % по сравнению с дооперационным) [37].

Послеоперационная гипертензия

Послеоперационная гипертензия (САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст.) встречается у пациентов в раннем послеоперационном периоде, чаще всего в первые 20 минут после операции, но может возникать и более чем через 3 ч [38]. Обычно она купируется менее чем за 6 ч.

Наибольший риск послеоперационных осложнений – после больших сосудистых операций. Послеоперационные осложнения: кровотечение по линии шва, несостоятельность сосудистого шва, внутричерепное кровотечение и левожелудочковая дисфункция, инфаркт миокарда, отек легких. Причины: повышение системного сосудистого сопротивления в ответ на циркулирующие стрессорные гормоны, активация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, изменение функции барорецепторов после некоторых видов операций, нарушение дыхания (гипоксемия, гиперкапния), озноб на фоне интраоперационной гипотермии, боль, возбуждение, беспокойство, гипervолемия, тошнота, растяжение мочевого пузыря, лекарственные взаимодействия (ингибиторы моноаминоксидазы). Лечение заключается прежде всего в устра-

нении очевидной причины. При необходимости назначают гипотензивные препараты: нитропруссид натрия, нитроглицерин, эсмолол, нифедипин, эналаприл, гидралазин. Подходы к терапии сходны с такими при лечении резкого повышения АД с признаками повреждения органов-мишеней.

Важно отметить, что чрезмерно агрессивная «нормализация» послеоперационной систолической гипертензии может привести к выраженной клинически значимой диастолической гипотензии и гипоперфузии миокарда. [2]

Послеоперационная гипотензия

У пациентов с исходной предоперационной АГ нижний порог САД, ниже которого возникает опасность конкретно для их органов-мишеней, может быть более 90 мм рт. ст. (в относительных цифрах – снижение САД более чем на 30 % от исходного) [24]

Выделяют следующие причины послеоперационной гипотензии:

– частые: гиповолемия (кровопотеря, потеря жидкости в третье пространство), вазодилатация (субарахноидальная или эпидуральная блокада), сепсис, анафилаксия, остаточные действия анестетиков и анальгетиков

– нечастые: аритмии, ишемия/инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, напряженный пневмоторакс, легочная эмболия, тампонада сердца, гипотиреоидное состояние [2].

При гиповолемии (тахикардии, низком центральном венозном давлении, снижении диуреза, плохой периферической перфузии, явной кровопотере) рекомендуется инфузионная терапия болюсами по 250–500 мл. При недостаточном ответе на инфузионную терапию – мониторинг центрального венозного давления. При нарушенной функции левого желудочка – терапия под контролем показателей центральной гемодинамики. При продолжающейся кровопотере – повторное хирургическое вмешательство [39].

Заключение

Артериальная гипертензия широко распространена среди пациентов, поступающих на хирургическое лечение, однако ее влияние на исход хирургического вмешательства по-прежнему нуждается в глубоком изучении. Поскольку у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, а связанные с ним осложнения являются серьез-

ными, АГ называют тихим убийцей. Бессимптомный характер заболевания вызывает особое беспокойство, поскольку более позднее начало лечения связано с патофизиологическими изменениями сердца и почек и более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с нормальной популяцией, даже среди пациентов на терапии, которые достигают тех же значений АД, что и население без данного диагноза [40]. Повреждение органов-мишеней, связанное с гипертонической болезнью, а не с высоким АД как таковым, по-видимому, определяет периоперационный риск. Индивидуальный подход к контролю АД, основанный на патофизиологии, может быть лучшим вариантом для ведения этих пациентов в периоперационном периоде.

Список сокращений

NYHA – New-York Heart Association

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИСАГ – изолированная систолическая АГ

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ПД – пульсовое давление

САД – систолическое артериальное давление

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

Контрольные вопросы

1. Перечислите этапы предоперационной подготовки пациента с АГ и прокомментируйте их содержание
2. Сформулируйте тактику нормализации АД при плановых и экстренных оперативных вмешательствах
3. Опишите тактику применения иАПФ в периоперационном периоде
4. Опишите тактику применения диуретиков в периоперационном периоде
5. Опишите тактику применения бета-адреноблокаторов в периоперационном периоде
6. Опишите тактику применения антагонистов кальция в периоперационном периоде
7. Опишите тактику применения агонистов альфа₂-адренорецепторов в периоперационном периоде

Тест №25

Укажите особенности послеоперационного ведения пациентов с АГ

- А. Послеоперационная гипертензия возникает в раннем послеоперационном периоде, купируется самопроизвольно, лечения не требует
- Б. Послеоперационная гипотензия требует вмешательства только в том случае, если она сохраняется более 24 часов с момента завершения операции
- В. Привычная гипотензивная терапия возобновляется после снятия швов
- Г. НПВП не рекомендуются в качестве анальгетиков первой линии

Список литературы

1. Management of Arterial Hypertension: 2018 ACC/AHA Versus ESC Guidelines and Perioperative Implications Alejandro Travieso-Gonzalez, MD Iván J. Núñez-Gil, MD Hynek Riha, MD José A. García Donaire, MD Harish Ramakrishna, MD May 08, 2019 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.068>
2. И.Б. Заболотских, А.Е. Баутин, Е.В. Григорьев и др. Периоперационное ведение пациентов с артериальной гипертензией. Методические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова 2020, 2 <https://intensive-care.ru/wp-content/uploads/2020/07/01.pdf>
3. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. Authors/Task Force Members. 2014ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur. Heart. J. 2014; 14(35), Suppl. 35: 2383–2431.
4. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and metaanalysis. Lancet. 2012; 379: 905–914
5. Jeger R.V., Probst C., Arsenic R., et al. Longterm prognostic value of the pre-operative 12-lead electrocardiogram before major non-cardiac surgery in coronary artery disease. Am Heart J. 2006; 151: 508–513
6. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., Chirinos J., Derumeaux G., Galderisi M., et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American

- Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16: 577–605.
7. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004; 292: 2343–2349.
 8. Borghi C., Agabiti Rosei E., Bardin T., et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015; 33: 1729–1741; discussion 1741.
 9. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1345–1361.
 10. Brook R.D., Rajagopalan S. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018; Jan: 10–132.
 11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013; Vol. 31(Suppl. 7): 1281–1357.
 12. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Российское кардиологическое общество, М., 2020.
 13. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 14. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал*, 2018; 23(12): 131–142.

15. Casadei B., Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens.* 2005; 23: 19–22.
16. Venkatesan S., Myles P.R., Manning H.J., et al. Cohort study of preoperative blood pressure and risk of 30-day mortality after elective non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 65e77.
17. Prys-Roberts C., Meloche R., Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. I. Cardiovascular responses of treated and untreated patients. *Br J Anaesth.* 1971; 43: 122e37
18. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease *Kidney Int.* March 2021 Volume 99 Issue 3 Supplement S1-S88
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
19. ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 *Diabetes Care* December 2020, Vol.44, S4-S6. doi:<https://doi.org/10.2337/dc21-Srev>
20. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
21. 2017/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269–1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
22. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). *Российский кардиологический журнал.* 2012; 4(96). Приложение 2.
23. Fleisher L.A., Barash P.G. *Cardiac Anesthesia.* 2001
24. Sessler D.I., Meyhoff C.S., Zimmerman N.M., et al. Period dependent associations between hypotension during and for four days after noncardiac surgery and a composite of myocardial infarction and death: a substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology.* 2018; 128: 317e27.
25. Eaton M.P., Bailey P.L. Cardiovascular pharmacology of anesthetics. In: *Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice.* Estafanous F.G., Barash P.G., Reves J.G., eds. Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 295–315

26. Roshanov P.S., Rochweg B., Patel A., et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology*. 2017; 126: 16e27.
27. Drenger B., Fontes M.L., Miao Y., et al. Patterns of use of perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: effects on in-hospital morbidity and mortality. *Circulation*. 2012; 126: 261e9
28. Poldermans D. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur. Heart J*. 2009; 30: 2769–2812.
29. Хороненко В.Э., Осипова Н. Анестезия в гериатрии и у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями/ Анестезиология. Национальное руководство. Краткое издание. Гл. 19. Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 515–545.
30. Sanders R.D., Hughes F., Shaw A., et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on preoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019; 122(5): 552–562. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.018
31. Sen S., Hinderliter A., et al. Aortic Arch Atheroma Progression and Recurrent Vascular Events in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation*. 2007; 116: 928–935.
32. Bouri S., Shun-Shin M.J., Cole G.D., et al. Metaanalysis of secure randomised controlled trials of betablockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*. 2014; 100: 456e64
33. London M.J., Hur K., Schwartz G.G., Henderson W.G. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2013; 309: 1704e13
34. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S., Rao V., Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1496e505.
35. Е.В. Резник, И.Г. Никитин Алгоритм ведения больных с артериальной гипертонией при метаболическом синдроме. Архив внутренней медицины Том 9, № 5 (2019) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-327-347>
36. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal antiinflammatory drugs

- meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013.
37. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. акад. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
 38. McEvoy M.D., Gupta R., Koepe E.J. et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on postoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth.* 2019; 122(5): 575–586. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.019
 39. Koen G Lapage, Patrick F Wouters The patient with hypertension undergoing surgery *Current Opinion in Anaesthesiology* June 2016 – Volume 29 – Issue 3 – p 397-402. doi: 10.1097/ACO.0000000000000343
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27031792/>
 40. Rabia Gill, Sheldon Goldstein Evaluation And Management of Perioperative Hypertension In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Aug 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491762/>

Раздел 5. Лечение артериальной гипертензии

Глава 26. Немедикаментозное лечение артериальной гипертензии

Теплова Н.В., Баирова К.И.

Кафедра клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Решение о тактике лечения артериальной гипертензии (АГ) рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня АД и общего сердечно-сосудистого риска [1]. У пациентов с АГ 1-й степени и высоким риском или поражением органов, обусловленное артериальной гипертензией (ПООГ) также следует одновременно начинать мероприятия по изменению образа жизни и лекарственную терапию. Больным АГ 1-й степени, не относящимся к категории высокого риска, антигипертензивную лекарственную терапию следует назначать через 3-6 месяцев, если не удастся достичь снижения АД немедикаментозными методами (рис. 1).



Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОЖ – образ жизни, ПООГ – поражение органов, обусловленное артериальной гипертензией, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Рисунок 1. Начало антигипертензивной терапии (модификация образа жизни и лекарственные препараты) при различных значениях офисного АД

Больным АГ 2-й или 3-й степеней рекомендуется начинать антигипертензивную лекарственную терапию параллельно с немедикаментозными методами лечения. Рекомендуемые пороговые уровни АД для начала медикаментозной антигипертензивной лекарственной терапии приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Показания к началу антигипертензивной терапии
по данным офисного АД***

Возраст	Пороговое значение САД (мм рт.ст.)					Пороговое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)
	АГ	+Диабет	+ХБП	+ИБС	+Инсульт/ТИА	
18-65 лет	≥140	≥140	≥140	≥140 ^а	≥140 ^а	≥90
65-79 лет	≥140	≥140	≥140	≥140 ^а	≥140 ^а	≥90
80 лет	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Пороговое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

*Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек

Немедикаментозные методы лечения и профилактики – не альтернатива медикаментозному лечению, а неотъемлемый компонент комплексного лечения АГ. Его преимущества очевидны с точки зрения физиологичности, простоты, доступности, экономичности, отсутствия нежелательных реакций.

Выбор здорового образа жизни может предупредить или замедлить развитие АГ и уменьшить сердечно-сосудистый риск (ССР). Эффективные мероприятия по модификации образа жизни могут быть достаточными для того, чтобы отсрочить или предупредить необходимость назначения лекарственной терапии у пациентов с 1-й степенью АГ. Они также способны усилить эффективность антигипертензивных препаратов, однако они не должны влиять на решение о назначении лекарственной терапии пациентам с ПООГ или с высоким ССР. Основным недостатком мероприятий по изменению образа жизни является низкая приверженность к нему с течением времени.

Рекомендуемые меры по изменению образа жизни, которые достоверно снижают АД:

- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут;
- снижение потребления алкогольных напитков <30 г алкоголя в сутки для мужчин и 20 г/сут для женщин;
- высокое потребление овощей и фруктов;

- снижение массы тела и поддержание идеального веса;
- регулярные физические нагрузки;
- отказ от курения.

Ограничение употребления соли. Существуют доказательства, свидетельствующие о существовании причинной связи между употреблением соли и уровнем АД. Чрезмерное употребление соли (>5 г натрия в день, т.е. одной чайной ложки соли) ассоциируется с развитием прессорного эффекта, увеличением распространенности АГ и повышением АД с возрастом [1-2]. Напротив, ограничение употребления соли, по данным многочисленных исследований, оказывает антигипертензивное действие. Недавно опубликованный метаанализ этих исследований продемонстрировал, что уменьшение употребления натрия на 1,75 г/сут. (4,4 г соли в сут) ассоциируется со снижением систолического АД/диастолического АД на 4,2/2,1 мм рт.ст. При этом у больных АГ этот эффект выражен в еще большей степени (5,4/2,8 мм рт.ст.) [3].

Положительный эффект ограничения употребления соли на уровень АД уменьшается с течением времени, главным образом, из-за низкой приверженности к диете. У пациентов, получающих антигипертензивную терапию, эффективное ограничение употребления соли может способствовать уменьшению числа или дозы лекарственных препаратов, необходимых для контроля АД. Результаты нескольких исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что уменьшение употребления соли с высокого до умеренного сопровождается более низким ССР.

В целом употребление натрия составляет примерно 3,5-5,5 г в сут. (что соответствует 9-12 г соли в сутки), это количество существенно различается между странами, и даже между регионами одной страны. Рекомендуется уменьшать употребление натрия приблизительно до 2 г в сутки (что соответствует примерно 5 г соли) в общей популяции и стремиться к этому показателю у всех больных АГ.

Эффективно ограничить употребление соли сложно, поскольку обычно сложно оценить, какая пища имеет высокое содержание соли. Рекомендуется недосаливать пищу и избегать употребления продуктов с большим содержанием соли. Ограничение употребления соли в популяции является одной из приоритетных задач здравоохранения, однако эта мера требует координированных действий со стороны пищевой промышленности, правительства и общества, поскольку до 80% потребляемого количества соли содержится в готовых продуктах.

Ограничение употребления алкоголя. Существует доказанная положительная линейная зависимость между употреблением алкоголя, уровнем АД, распространенностью АГ и риском сердечно-сосудистых

заболеваний. Неумеренное употребление алкоголя может оказывать выраженный прессорный эффект [1-2].

Мужчинам с АГ следует рекомендовать ограничить употребление алкоголя до 14 ед./нед., женщинам – до 8 ед. (1 ед. соответствует 125 мл вина или 250 мл пива). Также рекомендуется соблюдать в течение недели безалкогольные дни и избегать запоев [1-3].

Диетические рекомендации. Пациентам с АГ необходимо рекомендовать здоровую сбалансированную диету, содержащую овощи, свежие фрукты, молочные продукты с низким содержанием жиров, цельнозерновые продукты, рыбу и ненасыщенные жирные кислоты (особенно оливковое масло), с ограничением употребления мяса и насыщенных жирных кислот. Также было продемонстрировано, что острым прессорным эффектом обладает кофеин [5]. Но при этом употребление кофе ассоциируется с положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, как было недавно показано в систематизированном обзоре проспективных когортных исследований [4-5]. Кроме того, употребление зеленого и черного чая также может оказывать незначительное, но статистически значимое антигипертензивное действие [2-4]. Регулярное употребление сладких напитков приводит к прибавке веса, развитию метаболического синдрома, СД 2 типа и повышению ССР. Употребление таких напитков должно быть ограничено.

Лишний вес ассоциируется с развитием АГ, а нормализация массы тела способствует снижению АД [1]. По данным метаанализа среднее снижение систолического АД и диастолического АД на фоне уменьшения массы тела на 5,1 кг составило 4,4 и 3,6 мм рт.ст., соответственно [1].

Как избыточная масса тела, так и ожирение ассоциируются с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности. Уменьшение массы тела рекомендуется больным АГ с избыточным весом и ожирением для контроля метаболических факторов риска, однако стабилизация веса может быть и разумной целью для большинства пациентов.

Об избыточной массе тела и ожирении можно судить по величине индекса массы тела (ИМТ).

Индекс массы тела – это отношение массы тела к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/(\text{м})^2$), часто использующееся для диагностики ожирения и избыточного веса у взрослых.

Таблица 2

Классификация ИМТ (ВОЗ, 2004)

Значение ИМТ	Интерпретация
< 18.5	Ниже нормального веса

≥ 18.5 И < 25	Нормальный вес
≥ 25 И < 30	Избыточный вес
≥ 30 И < 35	Ожирение 1 степени
≥ 35 И < 40	Ожирение 2 степени
≥ 40	Ожирение 3 степени

Принципы построения питания при ожирении:

- Резкое ограничение потребления легкоусвояемых углеводов (сахара до 30 г/сут-6 кусочков или чайных ложек). Имеется в виду не только сахар в чистом виде, но и сахар в виде варенья, джема, меда, сладких газированных напитков, конфет. Кондитерские изделия, содержащие высококалорийный жир, необходимо полностью исключить;

- Ограничение крахмалсодержащих продуктов (хлеб, изделия и блюда из круп, картофеля). В день можно употреблять до 3 кусочков черного или 2 кусочков белого хлеба, его можно заменить порцией каши или картофеля. Макароны лучше исключить.

- Достаточное потребление белковых продуктов -250-300 г/сут (мясо, рыба, птица, яйца, молочные продукты). Нельзя назначать малобелковые диеты больному длительно, так как это может привести к нарушениям в работе печени, сердечно-сосудистой системы. При выборе белковых продуктов предпочтение отдают продуктам наименьшей жирности;

- Потребление большого количества овощей (кроме картофеля) и фруктов до 1 кг (кроме бананов и винограда). Предпочтение нужно отдавать кислым сортам фруктов и листовым овощам (цитрусовые, ягоды, яблоки, капуста, салат, шпинат);

- Ограничение потребления жира (главным образом, животного происхождения);

- Ограничение потребления поваренной соли для нормализации водно-солевого обмена, как в чистом виде, так и в виде соленых продуктов;

- Ограничение потребления острых закусок, соусов, пряностей, возбуждающих аппетит;

- Частый прием пищи - до 5-6 раз в день, но небольшими порциями;

- Использование разгрузочных дней, которые оказывают положительное влияние на обмен веществ.

Лечение ожирения не нужно начинать с очень строгих диет и разгрузок. Лучше начать с 1500-1800 ккал, затем снизить калории до 1200-1000

ккал. Можно добавить разгрузочные дни – до 2 в неделю. Прием пищи должен быть дробным, регулярным и не поздним (за 2-3 часа до сна).

Соблюдение средиземноморской диеты также способствует существенному снижению амбулаторного АД, уровней глюкозы и липидов крови [2]. Соблюдение диеты должно сопровождаться другими мероприятиями по изменению образа жизни – физическими упражнениями и снижением массы тела.

Для контроля массы тела необходимо определять свои энергозатраты (ориентировочно) и сопоставлять энергозатраты с калорийностью съедаемых продуктов. Регулярные превышения суточной калорийности пищи над энергозатратами на 200 ккал в день увеличивают количество резервного жира на 10-20 г/сут. Также необходимо проводить подсчет потери массы тела. Например, если при энергозатратах в 2200 ккал человек получает ежедневно 1800 ккал, то дефицит энергии составляет 400 ккал. Зная, что 1 г жировой ткани дает 8 ккал, можно подсчитать, что для покрытия такого дефицита в суточном энергетическом балансе организма необходимо расщепление 50 г жировой ткани (400:8). Таким образом, можно установить, что за 1 неделю потеря массы тела составит 350 г, за 1 месяц-1500 г, а за 1 год – почти 18 кг.

Значение оптимального ИМТ не установлено, здоровым лицам рекомендуется поддерживать вес в пределах показателей ИМТ 20-25 кг/м²

Регулярные физические нагрузки. Физические нагрузки вызывают подъем АД, особенно систолического АД (САД), за которым следует кратковременное снижение АД ниже исходного уровня. По данным эпидемиологических исследований, регулярные аэробные физические упражнения могут быть эффективны как для предупреждения, так и для терапии АГ, а также для уменьшения ССР и смертности. Наиболее распространенными аэробными упражнениями являются ходьба, дозированный бег, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, плавание, ритмическая гимнастика, аэробные танцы, гребля.

Необязательно ограничиваться только одним видом аэробной активности – можно менять вид упражнений по сезону и по настроению. Аэробная физическая активность способствует усилению обмена веществ, что сопровождается значительным учащением пульса. Именно аэробные упражнения повышают поглощение кислорода и снабжение им тканей и органов человека.

Метаанализ клинических исследований, основанных на самооценке уровня физической активности пациентами, продемонстрировал, что регулярные физические упражнения на выносливость, силовые упражнения, а также изометрические нагрузки способствовали снижению систолического

АД и диастолического АД в покое на 3,5/2,5, 1,8/3,2 и 10,9/6,2 мм рт.ст., соответственно, в общей популяции [1].

Именно тренировка выносливости способствует снижению АД в большей степени у больных АГ (8,3/5,2 мм рт.ст.). Регулярные физические упражнения меньшей интенсивности и продолжительности приводили к меньшему снижению АД, чем тренировки средней и высокой интенсивности, но ассоциировались со снижением смертности на 15% в когортных исследованиях [3-5]. Согласно имеющимся данным, пациентам с АГ следует рекомендовать как минимум 30 мин умеренных динамических аэробных физических нагрузок 5-7 дней/нед. Выполнение силовых упражнений 2-3 раза/нед, также может быть рекомендовано.

Для дополнительного эффекта здоровым лицам рекомендуется постепенное увеличение аэробных физических нагрузок средней интенсивности до 300 мин/нед, или высокой интенсивности – до 150 мин, или эквивалентная комбинация различных вариантов нагрузок [3-5].

Прекращение курения. Курение является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и онкологических заболеваний. Хотя распространенность курения снижается в большинстве европейских стран, особенно среди мужчин, оно все же достаточно распространено во многих регионах и возрастных группах и составляет в целом около 20-35% в Европе [4-6].

Существуют также доказательства того, что пассивное курение негативно влияет на состояние здоровья [1-3]. По данным суточного мониторинга АД (СМАД) показано, что как у здоровых лиц, так и у больных АГ, не получающих терапию, курение сопровождается более высокими цифрами АД в дневное время по сравнению с некурящими [2-3]. В то же время нет данных, свидетельствующих о влиянии хронического курения на офисные показатели АД [2-4]. АД не снижается на фоне прекращения курения.

В отношении общего вклада в развитие заболеваний курение уступает по значимости только АД, и прекращение курения, вероятно, является самой эффективной мерой по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда и заболевания периферических артерий [1-5]. Таким образом, анамнез курения необходимо оценивать у всех пациентов, а курильщиков следует консультировать по вопросам прекращения курения. Краткая консультация врача оказывает небольшой, но значимый эффект в 1-3% случаев [2-4].

Прекращение курения – комплексный и трудный процесс, поскольку курение вызывает сильное как фармакологическое, так и психологическое привыкание. Наиболее эффективным предиктором успеха в отказе от курения является мотивация, которая может быть повышена с помощью врача.

Как показывают многие исследования, более 70% курящих людей, посещающих врача, хотели бы отказаться от курения. Многие хотя бы один раз попробовали самостоятельно бросить курить, но возникающие симптомы отмены, с которыми пациенту тяжело справиться самостоятельно, приводят к неудачам.

В настоящее время существует медикаментозные и немедикаментозные методы лечения табакокурения. Большинство из тех, кто бросил курить, сделали это без какой-либо помощи. Однако, для увеличения желания отказа от курения к советам врача и поощрениям больному следует назначать никотинзаместительную терапию (варениклин, бупропион). К немедикаментозной терапии относятся психотерапевтические методы лечения табачной зависимости. Эффект данного метода достигается только при сочетании индивидуальной или групповой психотерапии с медикаментозной терапией или методами рефлексотерапии.

Сочетание психологической поддержки с фармакотерапией увеличивают вероятность успеха до 70-100% по сравнению с краткой консультацией [1-5].

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ПООГ – поражение органов, обусловленное артериальной гипертензией

ССР – сердечно-сосудистый риск

ИМТ – индекс массы тела

САД – систолическое АД

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

Контрольные вопросы

1. Перечислите методы немедикаментозного снижения АД
2. Прокомментируйте алгоритм принятия решения о начале медикаментозной терапии АГ

Тест № 26

Немедикаментозное лечение АГ подразумевает осуществление следующих рекомендаций

А. Снижение потребления натрия до 5г в сутки

Б. Полный отказ от продуктов животного происхождения

В. Выполнение аэробных упражнений минимум 30 минут в день

Г. Ежедневное употребление двух бокалов красного вина

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество: сайт. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения: 20.02.2021). – Текст: электронный.
2. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordovas JM, Ruilope LM, Lucia A. Nat. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. Rev Cardiol. 2020; Oct 9. doi: 10.1038/s41569-020-00437-9.
3. Pathan MK, Cohen DL. Resistant Hypertension: Where are We Now and Where Do We Go from Here? Integr Blood Press Control. 2020; Aug 5;13:83-93. doi: 10.2147/IBPC.S223334.
4. Silva Meneguelli T, Viana Hinkelmann J, Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Martínez JA, Bressan J. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. Int J Food Sci Nutr. 2020; Sep;71(6):678-692. doi: 10.1080/09637486.2020.1725961.
5. Beltrán S, Pharel M, Montgomery CT, López-Hinojosa IJ, Arenas DJ, DeLisser HM. Food insecurity and hypertension: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020; Nov 17;15(11):e0241628. doi: 10.1371/journal.pone.0241628.

Глава 27. Тактика ведения пациентов с АГ. Медикаментозная терапия. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии. Сравнение тактики моно- и комбинированной терапии

Ларина В.Н., Орлов Д.А.

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Для достижения и контроля целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), кроме изменения образа жизни, показано назначение антигипертензивной терапии [1, 2].

Необходимость начала медикаментозной терапии и выбор тактики лечения основаны на уровне АД и общем сердечно-сосудистом риске (ССР).

При высоком нормальном АД (130–139/85–89 мм рт. ст.):

- антигипертензивная лекарственная терапия (ЛТ) рекомендована при очень высоком ССР (обусловленном сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), особенно ишемической болезнью сердца (ИБС)) [1, 2].

При АГ 1-й степени:

- всем пациентам рекомендованы мероприятия по изменению образа жизни с целью нормализации АД и коррекции факторов риска,
- антигипертензивная ЛТ рекомендована при низком/умеренном ССР без признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) в случае сохранения повышенного АД, несмотря на проведение мероприятий по изменению образа жизни на протяжении 3-х месяцев,
- антигипертензивная ЛТ незамедлительно рекомендована при высоком ССР при неосложненной АГ или при наличии признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) одновременно с рекомендациями по изменению образа жизни [1, 2].

При АГ 2-й или 3-й степени:

- антигипертензивная ЛТ одновременно с мероприятиями по изменению образа жизни рекомендована при любом ССР для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2].

Пороговые значения клинического АД в зависимости от возраста для начала антигипертензивной ЛТ представлены на рисунке 1 [1].

Возрастная группа	Пороговые значения САД, мм рт. ст.					Пороговые значения ДАД, мм рт. ст.
	АГ	+Диабет	+ХБП	+НБС	+инсульт/ТИА	
18-65 лет	≥140	≥140	≥140	≥140*	≥140*	≥90
65-79 лет	≥140	≥140	≥140	≥140*	≥140*	≥90
≥80 лет	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Пороговые значения ДАД, мм рт. ст.	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

Рисунок 1. Пороговые значения клинического АД [1]

Примечание: *Терапию возможно рассматривать у пациентов с очень высоким сердечно –сосудистым риском (ССР) и систолическим АД (САД) 130-140 мм рт. ст.

Все пациенты с АГ, которые принимают антигипертензивные ЛП, должны достигать целевых значений АД (рисунок 2) [1].

Целевой уровень АД – это уровень, достижение которого в про-

цессе лечения позволяет добиться наиболее благоприятного соотношения польза/риск (т.е. снижения ССР относительно возможного развития неблагоприятных эффектов) [1, 2, 3].

Возрастные группы	Целевой уровень САД (мм рт. ст.)					Целевой уровень ДАД (мм рт. ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+инсульт/ ТИА*	
18-65 лет	Цель до 130 или ниже при переносимости не <120		Цель до <140 до 130 при переносимости	Цель до 130 или ниже при переносимости не <120		70-79
65-79 лет**	Цель - до 130-139 при переносимости но не < 120					
≥ 80 лет**	Цель - до 130-139 при переносимости					
Офисное ДАД (мм рт. ст.)	70-79					

Рисунок 2. Целевые значения АД [1]

Примечание: * – не относится к пациентам с инсультом

** – возможно изменение целевых значений АД у лиц пожилого возраста с синдромом старческой астении

*** – в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 года целевой уровень ДАД у всех пациентов на фоне терапии должен быть <80 мм рт.ст.[42].

Выбор антигипертензивного лекарственного препарата (ЛП) обусловлен его высокой эффективностью и хорошей переносимостью, поэтому, при лечении пациентов следует обращать внимание на следующие аспекты [4]:

- Научная доказательная база применения ЛП;
- Механизм действия ЛП;
- Обеспечение стабильного и длительного эффекта при однократном приеме препарата в течение суток;
- Долгосрочные органопротективные эффекты ЛП;
- Дополнительные эффекты ЛП, наиболее значимые для конкретного пациента;
- Хорошая переносимость ЛП;
- Взаимодействие с уже принимаемыми ЛП.

Медикаментозное лечение необходимо назначать с минимальных доз ангигипертензивных ЛП с постепенным увеличением до адекватного терапевтического эффекта.

Следует обращать внимание пациента на необходимость длительного приема ЛП с целью достижения целевого уровня АД и снижения риска осложнений.

В случае наличия противопоказаний к назначению ЛП или выявления нежелательных эффектов следует заменить антигипертензивный препарат на препарат другого класса.

К основным классам или препаратам первой линии, снижающим уровень АД, относят:

- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ),
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), с 2021 года для лечения АГ также зарегистрированы антагонисты рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ),
- блокаторы кальциевых каналов (БКК),
- диуретики (в первую очередь, тиазидные и тиазидоподобные),
- бета-адреноблокаторы (ББ, при определенных клинических ситуациях).

К дополнительным классам антигипертензивных препаратов или препаратам второй линии относят:

- альфа-адреноблокаторы,
- агонисты имидазолиновых рецепторов. [1, 2, 3]

Выбор ЛП в зависимости от особенностей гемодинамики и объема циркулирующей крови представлен в таблице 1.

Таблица 1

Лекарственные препараты и их влияние на причины АГ [4]

Препарат	Повышенный сердечный выброс	Повышенное периферическое сопротивление	Повышенный объем циркулирующей крови
ИАПФ		+	
БРА		+	
БКК (дигидропиридиновые)		+	
БКК (недигидропиридиновые)	+		
Диуретики			+
ББ	+		
ББ с вазодилатирующим свойством		+	
Симпатолитики		+	

Агонисты рецепторов	I2–	+	+	
Альфа-блокаторы			+	

Примечание: + – наличие эффекта ЛП.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Препаратами первого выбора в лечении пациентов с АГ являются средства, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности, иАПФ и БРА.

В 1965 г. S.H. Ferreira при изучении яда змеи *Bothrops Jararaca* выделил смесь пептидов, стабилизирующих брадикинин. В 1968 г. было показано, что фермент, стабилизирующий брадикинин, блокирует ангиотензинпревращающий фермент. В 1971 г. был выделен первый ИАПФ – тепротид из яда змеи *Jararaca*, который имел низкую биодоступность, высокую токсичность и парентеральный путь введения. В 1975 году синтезирован первый пероральный ИАПФ – каптоприл, а в 1986 году каптоприл впервые был зарегистрирован как антигипертензивное лекарственное средство [5, 6].

Преимуществами ИАПФ являются высокая антигипертензивная эффективность, органопротективный эффект (кардио-, нефро- и ангиопротекция), благоприятный метаболический профиль, улучшение функции эндотелия, антипролиферативный эффект (уменьшение гипертрофии миокарда, стенки сосудов, внеклеточного матрикса), способность влиять на обратное ремоделирование органов-мишеней, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении [7].

ИАПФ являются препаратами выбора у пациентов с АГ при сопутствующей ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), диабетической нефропатии, хронической обструктивной болезни легких, дислипидемии, поражении периферических сосудов, после перенесенного инфаркта миокарда для предупреждения развития нарушения функции ЛЖ [8, 9, 10].

Механизм действия ИАПФ заключается в блокаде превращения ангиотензина I в ангиотензин II, с последующим уменьшением активности ангиотензина II (прессорное звено). За счет подавления кининазы, ИАПФ усиливают выработку вазодилатирующего пептида брадикинина (депрессорное звено), который подавляет агрегацию тромбоцитов и циркуляцию ингибитора активатора плазминогена, способствует высвобождению вазоактивных простагландинов (простаглицлин, простагландин E2), оксида азота и эндотелий-зависимого гиперполяризи-

рующего фактора. Кроме того, брадикинин обладает кардиопротективным действием: ограничивает зону инфаркта, уменьшает риск возникновения аритмий, индуцированных ишемией. ИАПФ снижают выработку альдостерона и вазопрессина, подавляют активность симпатической нервной системы и трофические эффекты ангиотензина II. Однако ИАПФ не подавляют эффекты ангиотензина II, опосредуемые рецепторами ангиотензина (АТ)1– и АТ2, и не влияют на другие составляющие ренин-ангиотензиновой системы [11].

Антигипертензивное действие ИАПФ обусловлено системной вазодилатацией артериол и вен, снижением альдостерон-зависимой реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, снижением ангиотензин-зависимой реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, уменьшением активности симпатико-адреналовой системы (САС), замедлением прогрессирования и обратным ремоделированием ЛЖ и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, увеличением синтеза эндотелий– релаксирующих факторов (оксида азота) [11].

ИАПФ разделяют в зависимости от характера группы, которая связывается с атомом цинка в молекуле АПФ [12]:

- содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, беназеприл, зофеноприл);
- содержащие карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл);
- содержащие фосфонильную группу (фозиноприл).

Большое клиническое значение имеет путь элиминации ИАПФ из организма (таблица 2) [13].

Таблица 2

Пути вывода ИАПФ [13]

Препарат	Основной путь вывода			
	Почки	ЖКТ	Кишечник	Печень
Каптоприл	+			
Эналаприл	+		+	
Лизиноприл	+			
Периндоприл	+			
Фозиноприл	+			+
Хинаприл	+	+		
Рамиприл	+	+		+
Спираприл	+			+
Зофеноприл	+			+
Беназеприл	+			+
Квинаприл	+			

Цилазаприл	+			
Трандолаприл	+			+

Большинство ИАПФ и их метаболитов выводится из организма, в основном, почками, но такие препараты как фозиноприл, зофеноприл, трандолаприл и спираприл имеют два пути выведения (печень и почки). Каптоприл достаточно быстро выводится из организма, поскольку имеет короткую продолжительность действия (менее 6 ч). Рамиприлат (активный метаболит рамиприла) и трандолаприлат выводятся медленнее, чем другие ИАПФ [11, 13].

Поскольку большинство ИАПФ элиминируется почками, у пациентов с нарушенной функцией почек необходима коррекция дозировки ЛП, но при двойном пути выведения (печень/почки) изменение дозы ИАПФ необязательно (таблица 3) [11, 13].

Таблица 3

Средние суточные доза ИАПФ при АГ

Препарат	Средняя суточная доза
Каптоприл	12,5-50 мг 2-3 раза в сутки
Эналаприл	5-40 мг в 1-2 приема
Лизиноприл	10-40 мг 1 раз в сутки
Периндоприл	4-8 мг 1 раз в сутки
Фозиноприл	10-40 мг 1 раз в сутки
Хинаприл	5-20 мг 1-2 раза в сутки
Рамиприл	2,5-10 мг 1 раз в сутки

Терапия ИАПФ начинается с низкой дозы, с последующей постепенной ее титрацией под контролем уровня АД, сывороточного уровня калия, креатинина.

Переносимость ИАПФ у большинства пациентов хорошая, но могут возникать нежелательные явления, которые включают в себя артериальную гипотензию, сухой кашель, гиперкалиемию, ангионевротический отек и др.

Кашель развивается у 5-10% пациентов, чаще у женщин. Одной из причин его возникновения является увеличение уровня брадикинина и/или субстанции Р в легочной ткани.

Гиперкалиемию чаще регистрируется у пациентов с ХСН, хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом, получающих калийсберегающие диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, у лиц старшего возраста.

Ангионевротический отек достаточно редкий побочный эффект ИАПФ, развивающийся обычно в первый месяц лечения. Его проявление

ния варьируют от легких желудочно-кишечных нарушений (тошнота, рвота, диарея, колики) до развития выраженной одышки в результате отека гортани и летального исхода. Проявления отека исчезают в течение нескольких часов после отмены ИАПФ, а в качестве причины рассматривается накопление брадикинина, десаргининбрадикинина и ингибирование инактиватора эстеразы комплемента-1.

Тератогенное действие ИАПФ заключается в развитии пороков у плода – олигогидроамнион, гипоплазия легких, задержка внутриутробного развития плода, пороки почек, анурия и смерть новорожденных.

К другим побочным эффектам, не связанным с блокадой АПФ, относят отсутствие и другие нарушения вкуса (особенно у лиц старшего возраста), нейтропению и макулопапулярную сыпь.

Абсолютными противопоказаниями к назначению ИАПФ являются беременность и лактация, гиперкалиемия ($\geq 5,5$ ммоль/л), двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз почечной артерии единственной почки, ангионевротический отек в анамнезе; относительными – детородный возраст женщин, не получающих адекватную контрацепцию [11, 12, 14].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРА также относятся к препаратам первого ряда при лечении пациентов с АГ.

Преимуществами БРА являются высокая антигипертензивная эффективность, органопroteкция, благоприятный метаболический профиль, высокая эффективность и безопасность. Данная группа ЛП реже вызывает гипотензию, чем другие антигипертензивные средства, не влияет на сердечный ритм, бронхиальную проходимость, эректильную функцию.

БРА являются препаратами выбора у пациентов с АГ при сопутствующей ИБС, ХСН, после перенесенного инфаркта миокарда, с гипертрофией миокарда ЛЖ, микроальбуминурией (А2) диабетического и недиабетического генеза, нарушенной функции почек, сахарном диабете, хронической обструктивной болезнью легких, изолированной систолической АГ, при кашле на фоне приема ИАПФ, у лиц старшего возраста [3, 15].

По химической структуре выделяют следующие группы БРА [16]:

- Бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, олмесартан, валсартан, кандесартан),

- Небифениловые нетеразоловые соединения (эпросартан),
- Небифениловые тетразолы (телмисартан),
- Бифениловые нетеразоловые соединения (азилсартан).

Антигипертензивный эффект БРА связан с механизмом действия, предотвращающего вазоконстрикцию (за счет влияния на АТ1–рецепторы) и задержку натрия и воды, стимулированной альдостероном. Отличительной особенностью БРА в отношении снижения АД, является наличие дополнительных вазопротективных свойств за счёт косвенной стимуляции АТ2–рецепторов, что приводит к вазодилатации, антипролиферативному и другим эффектам, в основном контррегулирующих функции АТ1–рецепторов [10, 11].

БРА отличаются от ИАПФ воздействием на РААС на рецепторном уровне; отсутствием влияния на систему брадикинина и других пептидов (что, с одной стороны, является причиной меньшей антигипертензивной эффективности БРА, с другой стороны – отсутствия побочного эффекта, характерного для ИАПФ – сухого кашля); селективным воздействием только на АТ1–рецепторы, что приводит к блокаде негативных эффектов ангиотензина II, не подавляя функции АТ2–рецепторов [10, 11].

Общим для БРА и ИАПФ являются антигипертензивное действие и органопротективные эффекты, уменьшение продукции альдостерона, адреналина и норадреналина [17].

Некоторые БРА имеют дополнительные эффекты, что обуславливает разные возможности их применения при заболеваниях, ассоциированных с АГ [14]:

- валсартан – снижение уровня бетаамилоида в ткани мозга и улучшение пространственной памяти при болезни Альцгеймера;
- лозартан – снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови; валсартан, ирбесартан, кандесартан также обладают этим эффектом, но менее выраженным
- ирбесартан и лозартан – участие в процессах активации тромбоцитов и вазоконстрикции, индуцированных антагонистами рецепторов тромбоспандина;
- телмисартан, ирбесартан – подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов;
- телмисартан, кандесартан, азилсартан, лозартан – активация ядерных PPAR-γ рецепторов (пероксисомальные пролифератор активированные рецепторы – peroxisome proliferator-activated receptors) клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, что приводит к снижению инсулинорезистентности и гиполипидемическому эффекту;

- кандесартан, телмисартан, валсартан – уменьшение выраженности оксидативного стресса.

Представители БРА и суточные дозы представлены в таблице 4.

Таблица 4

Суточные дозы БРА при АГ [18]

Препарат	Суточные дозы	Кратность приема в сутки	Элиминация почки/печень
Лозартан	25-100 мг	1-2	35/60
Валсартан	80-320 мг	1	13/83
Ирбесартан	75-300 мг	1	20/80
Телмисартан	40-160 мг	1	2/98
Кандесартана цилексетил	8-32 мг	1-2	33/67
Эпросартан	400-800 мг	2	7/90
Азилсартана медоксомил	20-80	1	42/58
Олмесартана медоксомил	20-40	1	40/60

Абсолютные противопоказания для назначения БРА [10, 18]:

- беременность и период лактации,
- гиперкалиемия ($\geq 5,5$ ммоль/л),
- двухсторонний стеноз почечных артерий,
- стеноз почечной артерии единственной почки,
- ангионевротический отек в анамнезе.

Относительные противопоказания для назначения БРА:

- детородный возраст женщин, не получающих адекватную контрацепцию.

БРА имеют хороший профиль безопасности и переносимости, редкое развитие побочных эффектов, сопоставимое при использовании плацебо (сухой кашель возникает у 0,5–0,8% пациентов, БРА обычно не вызывают клинически значимой гиперкалиемии) [8].

Антагонисты рецепторов ангиотензина и неприлизина

Антагонисты рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ) действует как БРА и ингибируют неприлизин. Неприлизин – это нейтральная эндопептидаза, которая расщепляет натрийуретические пептиды, брадикинин и другие пептиды. Ингибирование неприлизина приводит к увеличению в крови уровня натрийуретических пептидов, увеличению диуреза, натрийуреза, вазодилатации, улучшению рас-

слабления миокарда, снижению секреции ренина и альдостерона. В группе АРНИ в настоящее время имеется 1 препарат, который представляет собой сшитую молекулу валсартана (БРА) и сакубитрила (ингибитора неприлизина). Сакубитрил/валсартан показан пациентам с ХСН, а также АГ без ХСН при отсутствии эффекта от общепринятой лекарственной терапии. Назначается один раз в сутки, начиная с дозы 50-100 мг, терапевтическая доза – 200 мг в сутки, в случае недостаточного гипотензивного эффекта необходимо увеличение дозы до 400 мг в сутки. Если пациент принимал иАПФ до начала приема АРНИ, необходимо начинать прием АРНИ не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема иАПФ. После приема БРА до начала приема АРНИ перерыва не требуется.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Для лечения АГ БКК используются на протяжении около 50 лет. БКК обладают выраженным антигипертензивным, антиангинальным, антиаритмическим, цитопротекторным, антиатерогенным, антитромботическим эффектом и характеризуются хорошей переносимостью, что позволяет применять их как в виде моно -, так и в комбинированной терапии [1, 2, 3].

БКК являются препаратами первого выбора при изолированной систолической АГ, гипертрофии левого желудочка, стенокардии, метаболическом синдроме.

БКК неоднородны по своим фармакологическим свойствам, в связи с чем выделяют 3 группы:

- дигидропиридиновые производные
- производные бензодиазепинов
- производные фенилалкиламинов (таблица 5). [11]

Таблица 5

Представители блокаторов кальциевых каналов [11]

Представители		
Дигидропиридиновые	Бензотиазепиновые	Фенилалкиламиновые
• Нифедипин (первое поколение) • Фелодипин (второе поколение) • Лацидипин (второе поколение) • Исрадипин (второе поколение) • Амлодипин (третье поколение)	• Дилтиазем (первое поколение) • Дилтиазем замедленного высвобождения (второе поколение)	• Верапамил (первое поколение) • Верапамил замедленного высвобождения (второе поколение)

ние) • Леркадипин (третье поколение)		
---	--	--

Механизм антигипертензивного действия БКК заключается в снижении тонуса артериол и уменьшении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), слабовыраженном натрийуретическом эффекте, увеличении почечного кровотока; уменьшении чувствительности мышечных клеток, агрегации тромбоцитов и продукции тромбоксана, снижении потребления миокардом кислорода (верапамил и дилтиазем) [1, 2, 19].

Особенности механизма действия производных фенилалкиламинов [1, 2, 19]:

- Снижение автоматизма СА-узла,
- Снижение проводимости АВ-соединения,
- Снижение сократимости миокарда,
- Уменьшение потребности миокарда в кислороде.

Особенности механизма действия производных бензотиазепинов [1, 2, 19]:

- Вазодилатирующий эффект,
- Снижение сократимости миокарда,
- Снижение автоматизма СА-узла,
- Снижение проводимости АВ-соединения,
- Уменьшение потребности миокарда в кислороде.

Особенности механизма действия дигидропиридиновых производных:

• Выраженный вазодилатирующий эффект (предпочтительно при АГ),

- Слабое влияние на проводимость сердца, чем у других групп.

Особенности механизма действия нифедипина и его производных (первое поколение) [1, 2, 19]:

- Непрямое действие на симпатико-адреналовую систему,
- Быстрый вазодилатирующий эффект,
- Увеличение частоты сердечных сокращений,
- Увеличение содержания катехоламинов в крови,
- Увеличение сократимости миокарда,
- Замедление регрессии гипертрофии ЛЖ.

Важно: нифедипин, БКК первого поколения (короткого действия), не рекомендован для купирования гипертонических кризов и/или длительного приема для лечения АГ.

Особенности механизма действия дигидропиридиновых БКК второго поколения [1, 2, 19]:

- Медленное развитие вазодилатирующего эффекта,
- Продолжительное антигипертензивное действие,
- Меньшее влияние на симпатико-адреналовую систему.

Особенности механизма действия дигидропиридиновых БКК третьего поколения [1, 2, 19]:

- Высокая биодоступность,
- Длительное действие,
- Минимальное влияние на симпатико-адреналовую систему,
- Минимальное влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Важно: дигидропиридные БКК второго и третьего поколения предпочтительны для длительного лечения пациентов с АГ.

Дозы, показания и противопоказания к назначению БКК при АГ представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6

Дозы блокаторов кальциевых каналов для лечения АГ [18]

Название лекарственного средства	Доза лекарственного средства, мг в сутки
Нифедипин	10-120
Фелодипин	5-10
Исрадипин	5-10
Лацидипин	2-4
Амлодипин	5-10
Лерканидипин	10-20
Дилтиазем	30-360
Верапамил	40-480

Таблица 7

Показания и противопоказания к назначению блокаторов кальциевых каналов при АГ [8]

Показания	Противопоказания
• Сочетание АГ и ИБС • АГ у лиц пожилого возраста • АГ у лиц молодого и	Абсолютные противопоказания (дигидропиридиновые): • нет Относительные (дигидропиридиновые):

среднего возраста • АГ с цереброваскулярной недостаточностью • АГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) • АГ с дислипидемией • АГ с сахарным диабетом • АГ с заболеванием почек • АГ с некоторыми видами нарушения ритма (верапамил, дилтиазем)	• Артериальная гипотензия • Тахикардии • Сердечная недостаточность с систолической дисфункцией • Выраженный аортальный стеноз • Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) с обструкцией выносящего тракта ЛЖ • Острый инфаркт миокарда • Нестабильная стенокардия Абсолютные противопоказания (производных бензодиазепинов и фенилалкиламинов): • АВ-блокада II-III степени • СА– блокада • Синдром слабости синусового узла • Сердечная недостаточность с систолической дисфункцией • Кардиогенный шок • Фибрилляция предсердий при синдроме WPW с тахикардией широкими комплексами QRS Относительные противопоказания (производных бензодиазепинов и фенилалкиламинов): • Выраженная синусовая брадикардия • Артериальная гипотензия • Совместный прием с бета-блокаторами • Склонность к запорам • Выраженные нарушения функции печени
--	---

При выборе БКК следует учитывать продолжительность действия препарата, что влияет на частоту приема доз; выраженность нежелательных явлений, наличие отрицательного ино- и хронотропного действия и замедления АВ-проводимости [11].

Основные побочные эффекты БКК возможно выделить в следующие группы:

1. обусловленные вазодилатацией – головная боль, преходящая артериальная гипотензия, головокружение, сердцебиение (чаще при приеме дигидропиридиновых), приливы крови к лицу (чаще при приеме дигидропиридиновых), периферические отеки (чаще при приеме дигидропиридиновых) и др.

2. обусловленные отрицательным ино-, хроно-, дромотропными эффектами (для верапамила, в меньшей степени – для дилтиазема, нифедипина) – выраженная синусовая брадикардия, АВ-блокада I-II степени.

3. обусловленные изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта – запор (чаще при приеме верапамила), диарея, тошнота (чаще при приеме нифедипина) и др.

К редким побочным эффектам относят кожные высыпания (особенно при приеме дилтиазема), гиперплазию десен, гепатит. Наименее гепатотоксичными являются дигидропиридиновые БКК.

Пролонгированные формы БКК реже вызывают нежелательные явления и позволяют назначать препарат с частотой 1-2 раза в сутки, что способствует повышению приверженности лечению [10, 20].

Диуретики

Диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) являются препаратами первого ряда для длительной терапии АГ и наиболее активными компонентами комбинированной фармакотерапии, из-за способности усиливать действие других антигипертензивных ЛП [18, 21].

Диуретики применяются для лечения АГ с конца 1950-х годов, к ним чувствительны все категории пациентов, они - наиболее эффективные и дешевые ЛП для лечения АГ, а однократный прием в сутки безусловно улучшает приверженность к терапии.

Рациональный выбор диуретика для лечения АГ основывается на преимуществах отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости, эффективности, безопасности и удобства применения с учетом клинических особенностей пациента, возраста, сопутствующей патологии и функции почек [10].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют на дистальную часть почечных канальцев, приводя к умеренному увеличению выведения натрия с мочой. Начальное снижение АД (на протяжении первого месяца приема ЛП) связано с диуретик-индуцированным уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК) и преднагрузки на сердце. Уменьшение содержания натрия в стенке сосудистого русла сопровождается снижением реактивности последнего в ответ на любые прессорные воздействия, включая и катехоламины сердечного выброса, с последующим снижением ОПСС и АД [10, 16].

Повышение активности РААС и симпато-адреналовой системы на фоне приема диуретиков объясняется уменьшением ОЦК, а при отмене диуретиков наблюдается быстрое увеличение ОЦК, массы тела и снижение уровня ренина, но нарастание АД происходит медленно [10, 11].

Высокая эффективность диуретиков отмечена у лиц старшего возраста, пациентов с перенесенным инсультом, с ХСН, изолированной систолической АГ и резистентной АГ [10].

Основные свойства диуретиков [10, 16]:

- Уменьшение ОЦК,
- Уменьшение преднагрузки,
- Уменьшение реактивности сосудистой стенки за счет снижения натрия,
- Снижение ОПСС,
- Активация РААС,
- Активация САС.

Наиболее часто в лечении АГ используют тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон) и тиазидоподобные диуретики (индапамид – диуретик с вазодилатирующим эффектом). Применяемые дозы представлены в таблице 8.

Таблица 8

Дозы диуретиков при лечении АГ [10, 18]

Препарат	Доза	Длительность действия	Эквивалентные дозы по влиянию на уровень САД
Гидрохлортиазид	12,5-25 мг 1 раз в сутки	16-24 ч	25 мг
Хлорталидон	12,5-25 мг 1 раз в сутки	48-72 ч	12,5 мг
Индапамид	2,5 мг 1 раз в сутки	Более 24 ч	1,5 мг

Гидрохлортиазид и хлорталидон слабо метаболизируются в печени и экскретируются с мочой; индапамид, в основном, метаболизируется в печени, и небольшая его часть выводится почками. Эти особенности следует учитывать при выборе ЛП, особенно у multimorbидных пациентов [22]. Показания и противопоказания к назначению диуретиков представлены в таблице 9.

**Показания и противопоказания к назначению
диуретиков при АГ [10]**

Показания	Противопоказания
• АГ и сердечная недостаточность • АГ и пожилой возраст • Изолированная систолическая АГ • Объемозависимый гипертонический вариант АГ • АГ и сахарный диабет (индапамид, низкие дозы тиазидов) • АГ и остеопороз (тиазиды)	Тиазидные: • Подагра • Сахарный диабет (высокие дозы) • Дислипидемия (высокие дозы) • Гипокалиемия Тиазидоподобные: • Подагра • Тяжелая почечная недостаточность • Гипокалиемия

Метаболические эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков уменьшаются под влиянием других антигипертензивных средств, прежде всего блокаторов РААС, которые вызывают увеличение сывороточного уровня кальция. Некоторые изменения метаболизма, вызванные тиазидными диуретиками, могут иметь благоприятное значение. Например, тиазиды снижают экскрецию кальция с мочой и увеличивают реабсорбцию кальция в почечных канальцах, тем самым являясь препаратом выбора, в некоторых ситуациях, для профилактики развития и прогрессирования остеопороза [23, 24].

Хлорталидон в меньшей степени, чем гидрохлортиазид, влияет на углеводный и липидный обмен, являясь метаболически нейтральным ЛП [25].

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин антигипертензивный эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков снижается, а при СКФ менее 30 мл/мин – ЛП этой группы неэффективны и в качестве альтернативы рассматриваются петлевые диуретики [22, 26].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы (ББ) относятся к основной группе антигипертензивных средств и широко применяются при лечении пациентов с АГ и сочетанной сердечно-сосудистой (ИБС, сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца) и другой патологией (глаукома, АГ при беременности и др.).

ББ являются препаратами выбора у пациентов с АГ при сопутствующей ИБС, ХСН, протеинурии, пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (ФП), сенильном треморе, аневризме аорты [27, 28].

Основной механизм действия ББ заключается в блокаде бета-адренорецепторов, которые расположены в миокарде, почках, сосудах, бронхах, поджелудочной железе, жировой ткани сердца, что препятствует действию катехоламинов на рецепторы. Подавляя активность аденилатциклазы клеточной мембраны за счет связывания с G-белками, ББ тормозят синтез внутриклеточного трансммиттера действия катехоламинов – цАМФ. При применении ББ замедляется спонтанная диастолическая деполяризация и атриовентрикулярная проводимость, уменьшается частота сердечных сокращений (ЧСС) и потребность миокарда в кислороде, улучшается кровоснабжение миокарда. Кроме того, ББ снижают частоту синусовой импульсации и эктопическую активность миокарда, уменьшая риск возникновения нарушений ритма.

Блокада бета-адренорецепторов в юктагломерулярном аппарате почек при применении ББ снижает секрецию ренина и активность РААС, благодаря чему реализуется антигипертензивное действие [10, 11, 29].

Основные эффекты бета-адреноблокаторов [10, 11]:

- Уменьшение сократимости миокарда (отрицательный инотропный эффект),
- Уменьшение ЧСС (отрицательный хронотропный эффект),
- Замедление проводимости по АВ-соединению (отрицательный дромотропный эффект),
- Снижение автоматизма в СА-узле и АВ-узле и пучке Кента (отрицательный батмотропный эффект),
- Снижение активности симпатико-адреналовой системы,
- Снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,
- Антиангинальный и антиишемический эффект,
- Антигипертензивный эффект.

Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов [10, 11]:

- Устранение симпатического влияния на сердце,
- Снижение сердечного выброса,
- Подавление секреции ренина,
- Восстановление нарушенной чувствительности барорецепторов,
- Блокада пресинаптических бета₂-адренорецепторов (неселективные ББ),

- Усиление собственного вазодилатирующего эффекта (кардиоселективные бета₁-адреноблокаторы),
- Расширение периферических артерий (ББ с внутренней симпатомиметической активностью),
- Устранение сосудосуживающих эффектов стимуляции альфа-адренорецепторов (ББ третьего поколения),
- Восстановление синтеза оксида азота (небиволол),
- Уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления.

Классификация бета-адреноблокаторов представлена на рисунке 3.



Рисунок 3. Классификация бета-адреноблокаторов.

Примечание: * -пропранолол, пиндолол; **– атенолол, бисопролол, метопролол; *** – лабетолол, карведилол, небиволол.

По селективности к бета₁-адренорецепторам ББ располагаются следующим образом: 1) небиволол, 2) бисопролол, 3) метопролол, 4) атенолол, 5) пропранолол, 6) пиндолол. Селективность ББ дозозависима и снижается при применении ББ в высокой дозе [30].

Кардиоселективные ББ имеют преимущества перед неселективными ББ по выраженности антигипертензивного эффекта и частоте нежелательных явлений [29, 31].

Для лечения АГ рекомендовано использование кардиоселективных ББ, что связано с низкой частотой побочных эффектов (бронхоспазм, снижение психомоторных навыков, снижение потенции у мужчин, вазоспастическое действие). При лечении АГ важно учитывать не только

кардиоселективность ББ, степень селективности к бета₁-адренорецепторам, липофильность, отсутствие внутренней симпатомиметической активности, но и наличие вазодилатирующего свойства (таблица 10) [11].

Таблица 10

**Сравнительная характеристика некоторых
бета-адреноблокаторов [11]**

Препарат	Поколение	Особенности растворения	ВСА	Вазодилатирующее свойство
Пропранолол	I	Липофильный	-	-
Пиндолол	I	Амфифильный	+	+
Атенолол	II	Гидрофильный	-	-
Метопролол	II	Липофильный	-	-
Бисопролол	II	Амфифильный	-	-
Ацебутолол	II	Амфифильный	+	+
Целипролол	II	Липофильный	+	+
Бетаксолол	II	Липофильный	-	-
Буциндолол	III	Гидрофильный	+	+
Карведилол	III	Липофильный	-	+
Небиволол	III	Липофильный	-	+
Лабетолол	III	Липофильный	- (+ ?)	+

Примечание: ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность, «+» – наличие свойства, «-» – отсутствие свойства.

ББ с вазодилатирующими свойствами обычно оказывают более выраженный антигипертензивный и антиангинальный эффект по сравнению с ББ без вышеуказанного свойства, что может быть обусловлено следующими механизмами [32]:

- Сочетанием бета-адреноблокирующей и альфа-адреноблокирующей активности (карведилол),
- Высвобождением из эндотелиальных клеток оксида азота, обладающего вазодилатирующим свойством (небиволол),
- Выраженной внутренней симпатомиметической активностью в отношении бета₂-адренорецепторов сосудов (пиндолол).

Гидрофильные ББ, в основном, экскретируются почками с мочой в неизмененном виде или в виде метаболитов, липофильные ББ – обычно метаболизируются в печени. В связи с этим разовые дозы или кратность приема липофильных ББ следует уменьшать у пациентов со сниженным печеночным кровотоком (лица старшего возраста, с сердечной недостаточностью или заболеваниями печени).

Амфифильные ББ имеют два пути элиминации (печеночный метаболизм и почечная экскреция), что определяет продолжительность действия препарата [33].

Отличительные свойства липофильных ББ [33]:

- Быстро и полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ),
- Легче, чем гидрофильные проникают через гематоэнцефалический барьер (кроме карведилола и талинолола),
- Обладают кардиопротективным свойством,
- При длительном применении могут уменьшить печеночный кровоток, замедлить свой метаболизм в печени и удлинить период полувыведения,
- Более безопасны, чем гидрофильные, у пациентов с нарушенной функцией почек.

Отличительные свойства гидрофильных ББ [33]:

- Не полностью и неравномерно всасываются в ЖКТ,
- Незначительно метаболизируются в печени,
- Имеют более продолжительный период полувыведения, чем у липофильных,
- Характеризуются увеличенным периодом полувыведения у пациентов со сниженной СКФ и у лиц старшего возраста,
- Предпочтительны у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени.

Отличительные свойства амфифильных ББ[33]:

- Растворимы как в жирах, так и в воде,
- Частично биотрансформируются в печени, остальная часть ЛС выводится почками в неизменном виде,
- Некоторые ББ имеют сбалансированный клиренс и характеризуются небольшим периодом полувыведения (бисопролол),
- Характеризуются низкой вероятностью взаимодействия с другими ЛС (бисопролол),
- Более безопасны у пациентов с умеренной печеночной и почечной недостаточностью, но при тяжелых формах рекомендуется снизить дозу в 1,5-2 раза (бисопролол),
- Некоторые ББ имеют очень короткий период полувыведения (эсмолол).

Дозы ББ для лечения АГ представлены в таблице 11.

Дозы некоторых бета-адреноблокаторов для лечения АГ [10, 11]

Препарат	Средняя суточная доза, мг
Пропранолол	20-320
Надолол	20-160
Пиндолол	10-15
Оксспренолол	80-400
Атенолол	25-100
Метопролола тартрат/сукцинат	50-200
Бисопролол	2,5-10
Карведилол	12,5-50
Небиволол	2,5-10

Для лечения АГ целесообразно использование препаратов с продолжительным гипотензивным действием. Короткодействующие ББ при отмене могут вызывать «синдром отмены» с последующим развитием гипертензии, нестабильной стенокардии и др. Однократно в сутки назначаются небиволол, бетаксолол, бисопролол, целипролол, ретардные формы метопролола [10, 11].

Одним из отрицательных влияний β -адреноблокаторов является их неблагоприятное воздействие на липидный спектр крови и метаболизм углеводов. Однако последние поколения ББ (небиволол, бетаксолол, бисопролол, карведилол, целипролол) лишены этих негативных качеств и могут быть рекомендованы для длительного применения [10, 11].

При подборе дозы ББ следует учитывать ритм сердца и ЧСС. Лечение ББ проводится под контролем ЧСС (допустимо урежение до 50-55 уд/мин), ЭКГ (удлинение интервала PQ свидетельствует о нарушении атриовентрикулярной проводимости). С учетом того, что не у всех пациентов с АГ имеется выраженная гиперсимпатикотония, это является основанием для более редкого назначения ББ в качестве монотерапии при начале лечения пациентов с АГ невысокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с высоким и очень высоким ССР значительно чаще имеют показания для назначения им ББ в составе комбинированной антигипертензивной терапии [16].

Принимая решение о назначении ББ, необходимо выявить наличие противопоказаний. Например, блокада бета-адренорецепторов, расположенных в бронхах, приводит к бронхоспазму, в сосудах – к вазоконстрикции, в поджелудочной железе – к снижению синтеза инсулина, в жировой ткани – к замедлению липолиза, что определяет перечень противопоказаний к применению ББ (таблица 12) [4, 8, 34, 35].

**Показания и противопоказания к назначению
бета-адреноблокаторов при АГ [10, 11]**

Показания	Противопоказания
Основные: • АГ гиперкинетического и эукинетического типа • Гиперрениновый вариант АГ • Сочетание АГ с ИБС • Сочетание АГ с ХСН • Сочетание АГ с тахикардиями • Сочетание АГ с экстрасистолией и высоким риском фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти Дополнительные: • гипертиреоз, глаукома, алкогольная и наркоманическая абстиненция, мигрень, пролапс митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия, субаортальный стеноз и др.	Абсолютные: • Бронхиальная астма • Беременность* • АВ-блокады II-III степени • Синдром слабости синусового узла • Синусовая брадикардия • Острая сердечная недостаточность Относительные: • Заболевания периферических сосудов • Депрессия • Синдром Рейно • Феохромоцитома

*Примечание: * – кроме метопролола сукцината, бисопролола.*

Таким образом, выбор ББ зависит от его особенностей растворения, наличия вазодилатирующих свойств, от особенностей клинической ситуации и сопутствующей патологии.

Агонисты имидазолиновых рецепторов и альфа-адреноблокаторы

Агонисты имидазолиновых рецепторов и альфа-адреноблокаторы отнесены к дополнительным классам антигипертензивных ЛП.

Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилмендин) – характеризуются хорошей переносимостью, высокой антигипертензивной активностью и способны ослаблять гиперактивность симпатической нервной системы, тем самым снижая не только уровень АД, но и ЧСС [8, 11, 14].

Моксонидин избирательно влияет на I₁-имидазолиновые рецепторы, расположенные в стволе головного мозга, тем самым снижая активность симпатической нервной системы с последующей периферической вазодилатацией и снижением уровня АД.

В настоящее время моксонидин рассматривается в качестве препарата резерва для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом.

мом, сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением в комбинации с ИАПФ, БРА, БКК и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций. Данный выбор объясняется стимуляцией моксонидина имидазолиновых рецепторов в почках, надпочечниках, поджелудочной железе, жировой ткани и каротидных клубочках [1, 36, 37].

Начальная доза моксонидина, в большинстве случаев, составляет 0,2 мг в сутки, максимальная разовая – 0,4 мг, максимальная суточная – 0,6 мг, которую следует разделить на 2 приема.

Противопоказания к назначению моксонидина [8]:

- повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата,
- ангионевротический отек в анамнезе,
- синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада,
- выраженная брадикардия (ЧСС в покое менее 50 уд./мин),
- атриовентрикулярная блокада II или III степени,
- острая и хроническая сердечная недостаточность,
- тяжелая печеночная недостаточность,
- период грудного вскармливания,
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы,
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности).

Альфа-адреноблокаторы рассматриваются в качестве препаратов резерва для лечения АГ у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и при резистентной АГ в качестве четвертого препарата дополнительно к комбинации ИАПФ/БРА, БКК, диуретика (при непереносимости спиронолактона). [8]

Альфа-адреноблокаторы оказывают антигипертензивное действие благодаря связыванию с периферическими постсинаптическими альфа-адренорецепторами и характеризуются метаболической нейтральностью. Данная группа ЛП наиболее показана пациентам с АГ и дизурическими расстройствами при доброкачественной гиперплазии предстательной железы [10, 11, 14].

Основные эффекты альфа-адреноблокаторов [10, 11]:

- Снижение активности симпатической системы,
- Уменьшение ОПСС,
- Уменьшение сердечного выброса,

- Поддержание почечного кровотока,
- Обратное развитие гипертрофии левого желудочка при длительном применении у пациентов с АГ,
- Задержка жидкости в организме.

Следует учитывать наиболее частые побочные эффекты альфа-адреноблокаторов, к которым относятся рефлекторная тахикардия и ортостатическая гипотензия, которые, как правило, в клинической практике нивелируются совместным применением ББ или центральных симпатолитических средств. В связи с этим, при назначении альфа-адреноблокаторов, следует соблюдать осторожность в начале лечения, при титрации дозы. Эффективная дозировка обычно в таких случаях составляет 2–4 мг в сутки однократно на ночь [1].

Комбинированная терапия

Современная стратегия лечения АГ основана на комплексном подходе, включающем коррекцию факторов риска и назначение комбинированной антигипертензивной терапии. Доля пациентов с АГ, которым показана монотерапия, незначительна. В основном, это пациенты с АГ 1 степени низкого риска, без ассоциированных клинических состояний и признаков поражения органов-мишеней, а также пациенты ≥ 80 лет и больные со старческой астенией [1, 2].

Лечение большинства пациентов в настоящее время рекомендовано начинать с назначения двойной комбинированной терапии, желательно в форме фиксированных комбинаций [1, 2].

Рациональная комбинация антигипертензивных средств подразумевает использование ЛП с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта (достижения целевого уровня АД) и снижения риска нежелательных эффектов (за счет более низких доз) (рисунок 4) [1, 2].

Обоснование необходимости назначения комбинированной терапии

- Большинство пациентов нуждается в 2-3 препаратах для достижения целевого уровня АД

Преимущества комбинированной терапии

- Быстрое достижение целевого уровня АД
- Выраженное снижение АД и увеличение ответа на терапию
- Снижение частоты побочных явлений за счет более низкой дозировки препаратов, а также оптимальных сочетаний
- Улучшение приверженности лечению
- Снижение стоимости лечения

Ограничения комбинированной терапии

- Снижение возможности коррекции дозы отдельного лекарственного средства в составе комбинации

Требования к лекарственным препаратам, входящим в состав комбинации

- Взаимодействующий механизм действия
- Действие на разные звенья патогенеза заболевания

Рисунок 4. Преимущества фиксированной комбинированной лекарственной терапии [1, 2]

Наиболее рациональные комбинации ЛП для более адекватного контроля АД представлены ниже [1, 2, 38, 39, 40]:

- ИАПФ + диуретик,
- БРА + диуретик,
- ИАПФ + БКК,
- БРА + БКК,
- дигидропиридиновые БКК + ББ,
- БКК + диуретик,
- ББ + диуретик.

В комбинированной терапии используются ЛП с разным механизмом действия, что позволяет уменьшить число нежелательных реакций, достичь целевого уровня АД, максимально снизить риск развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ и подавить контррегуляторные механизмы повышения АД (рисунок 5) [1].

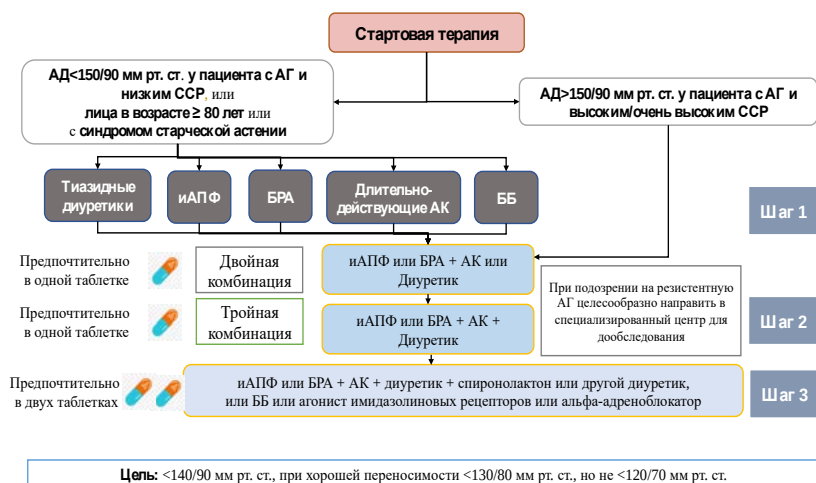


Рисунок 5. Варианты стартовой терапии пациентов с АГ [1].

Примечание: каждый шаг терапии проводится через 2-4 недели, достижение целевого АД – за 3 месяца.

Рациональный подбор разных компонентов в одной таблетке создает предпосылки для назначения препарата однократно в сутки, что имеет принципиальное значение для повышения приверженности лечению.

Возможные комбинации ЛП для контроля АД [1]:

- иАПФ + ББ,
- БРА + ББ,
- прямой ингибитор ренина или альфа-адреноблокатор со всеми остальными классами АГП.

Важно! – прием вышеуказанных комбинаций не запрещен, но и не является абсолютно рекомендованным для рутинного назначения. Только при невозможности использования рациональных комбинаций, следует рассмотреть назначение вышеуказанных сочетаний ЛП!

Нерациональные/запрещенные комбинации ЛП для контроля АД:

- Комбинация антигипертензивных препаратов (АГП) из одного класса
- ББ + недигидропиридиновые БКК
- ББ + препарат центрального действия

На фоне данных комбинаций может увеличиться вероятность развития неблагоприятных лекарственных реакций при отсутствии усиления антигипертензивного действия [1, 2, 40, 41].

В случае неэффективности двойной комбинации следует рассмотреть назначение тройной комбинации антигипертензивных препаратов, предпочтительно в форме фиксированной комбинации, или увеличение доз начальной терапии. Оба варианта возможны на этапе начальной терапии, но они должны обеспечить достижение целевого уровня АД в течение 3 месяцев с подбором дозы приблизительно за период 4 недели (Рисунок 6). [1]

	АГ при ГБ I-II стадии	АГ при ХБП	АГ при ИБС	АГ при ХСН с низкой ФВ	АГ при ФП
1 шаг (стартовая терапия)	ИАПФ или БРА + БКК или Диуретик	ИАПФ или БРА + БКК или Диуретик (возможно пестаслой диуретик при СКФ<30мл/мин/1,73м²)	ИАПФ или БРА + ББ или БКК или БКК + Диуретик или ББ или ББ + Диуретик	ИАПФ или БРА + Диуретик (возможно пестаслой диуретик) + ББ	ИАПФ или БРА + ББ или дигидропиридиновый БКК или ББ + БКК
	Предпочтительно в одной таблетке	Предпочтительно в одной таблетке	Предпочтительно в одной таблетке	Предпочтительно в двух таблетках	Предпочтительно в двух таблетках
2 шаг	ИАПФ или БРА + БКК + Диуретик	ИАПФ или БРА + БКК + Диуретик (возможно пестаслой диуретик при СКФ<30мл/мин/1,73м²)	Тройная комбинация из препаратов использованных на предыдущем шаге	ИАПФ или БРА + Диуретик (возможно пестаслой диуретик) + ББ + Спиронолактон или Эзимерен	ИАПФ или БРА + ББ + дигидропиридиновый БКК или Диуретик или ББ + дигидропиридиновый БКК + Диуретик
	Предпочтительно в одной таблетке	Предпочтительно в одной таблетке	Предпочтительно в одной таблетке		
3 шаг	ИАПФ или БРА + БКК + Диуретик + Спиронолактон или другой Диуретик, или ББ или Моксонидин или Альфа-АБ	РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ Добавить Спиронолактон (25-50 мг в сутки) или другой Диуретик или ББ или Альфа-АБ	РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ Добавить Спиронолактон (25-50 мг в сутки), или другой Диуретик, или Альфа-АБ	---	ИАПФ или БРА + ББ или дигидропиридиновый БКК + Диуретик + спиронолактон или Эзимерен или ББ + дигидропиридиновый БКК + Диуретик + Спиронолактон или Эзимерен
	Предпочтительно в двух таблетках	Предпочтительно в двух таблетках	Предпочтительно в двух таблетках		

Рисунок 6. Алгоритм или схема назначения комбинированной терапии при АГ.

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина II, БКК – блокатор кальциевых каналов, ББ – бета-адреноблокатор, альфа-АБ – альфа-адреноблокатор, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

К рекомендованным тройным антигипертензивным комбинациям относят [1, 2]:

- иАПФ + дигидропиридиновые БКК + ББ

- БРА + дигидропиридиновые БКК + ББ
- иАПФ + БКК + диуретик
- БРА + БКК + диуретик
- иАПФ + диуретик + ББ
- БРА + диуретик + ББ
- дигидропиридиновые БКК + диуретик + ББ

При неэффективности тройной фиксированной комбинации блокатора РААС, БКК и диуретика, возможно добавление антагониста минералкортикоидных рецепторов. В случае наличия противопоказаний к назначению антагониста минералкортикоидных рецепторов или при его непереносимости, к терапии подключают следующие группы ЛП [1, 2]:

- тиазидные или тиазидоподобные диуретики в более высокой дозе, или
- петлевые диуретики (преимущественно, торасемид), или
- бета-адреноблокаторы, или
- доксазозин.

У пациентов с АГ и СКФ ≤ 30 мл/мин и/или уровнем калия в сыворотке крови ≥ 5 ммоль/л противопоказаны к назначению спиронолактон и эплеренон. При СКФ <30 мл/мин рекомендованы к назначению петлевые вместо тиазидных/тиазидоподобных диуретиков [1, 2].

Список сокращений

АРНИ – антагонисты рецепторов ангиотензина и неприлизина

АВ – соединение – атриовентрикулярное соединение

АГ – артериальная гипертензия

АГП – антигипертензивные препараты

АД – артериальное давление

АТ – ангиотензин

ББ – бета-адреноблокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ГКМП – Гипертрофическая кардиомиопатия

ДАД – диастолическое АД

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – лекарственный препарат

ЛТ – лекарственная терапия

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПОМ – поражения органов-мишеней
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СА – узел – синоатриальный узел
САД – систолическое АД
САС – симпато-адреналовая система
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССР – сердечно-сосудистый риск
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЧСС – частота сердечных сокращений

Контрольные вопросы

1. Сформулируйте тактику лечения пациентов с высоким нормальным АД и с АГ 1 степени
2. Перечислите гипотензивные препараты первой линии
3. Перечислите заболевания и состояния, при которых назначение иАПФ для лечения АГ является предпочтительным
4. Перечислите основные побочные эффекты и противопоказания иАПФ
5. Перечислите дополнительные эффекты блокаторов рецептора ангиотензина 2
6. Сформулируйте основные показания и противопоказания к назначению блокаторов кальциевых каналов при лечении АГ
7. Перечислите основные побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов
8. Перечислите заболевания и состояния, при которых назначение бета-блокаторов для лечения АГ является предпочтительным
9. Сформулируйте противопоказания к назначению агонистов имидазолиновых рецепторов
10. Сформулируйте показания для назначения альфа-адреноблокаторов

Тест № 27

Перечислите рациональные комбинации гипотензивных препаратов

- А. Бета-блокатор + препарат центрального действия
- Б. Комбинация блокаторов кальциевых каналов
- В. Бета-блокатор + недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов
- Г. Бета-блокатор + диуретик

Список литературы

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786;
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018. 39(33):3021–3104<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
3. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта / под ред. А. И. Мартынова, В. Н. Лариной. – 2-е изд. – Москва : Литтерра. – 1120 с.
4. Клиническая фармакология: учебник / В.Г. Кулес, Д.А. Сычев и др.; под ред. В.Г. Кулеса, Д.А. Сычева. 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТР – Медиа, 2021. – 1024с.:ил. ISBN 978-5-9704-5881-5.
5. Gavras H., Brunner H.R., Turini G.A. et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14225 in man. N Engl J Med 1978; 298(18):991–5
6. Ferreire S. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. Br. J Pharmacol 1965; 24:163-169
7. Unger T. Pharmacological properties of angiotensin II antagonists: examining all the therapeutic implications. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2001. Vol. 2. P.S4-7
8. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Маркова Т.Н., Мазурина Н.В., Ежов М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., Комаров А.Л., Миронова О.Ю., Юричева Ю.А., Сухарева О.Ю. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (2):6-61, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>
9. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М: «Гэотар-Медиа». 2006. 432с.
10. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 896 с. : ил. ISBN 978-5-98322-936-5
11. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 904 с. : ил. ISBN 978-5-00030-658-1
12. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New-York, 1999. – 275.
13. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Батыралиев Т. А. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента. – М.: Литтерра, 2007. – 352 с
14. Артериальная гипертензия у лиц с ожирением: Учебное пособие для слушателей дополнительного профессионального образования по

- специальностям кардиология, врач общей практики, терапия. / Ю.В. Жернакова, Е.А. Железнова, И.Е. Чазова. – Москва: Каллиграф, 2021. – 56 с. (Учебное пособие для медицинских вузов)
15. Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. Выбор блокатора ангиотензиновых рецепторов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Кардиология. 2017;57(10):45–55.
 16. Сердечная недостаточность: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики с позиций доказательной медицины: учебник для вузов / В. Н. Ларина [и др.]; под редакцией В. Н. Лариной. – 2-е изд. – Москва: Издательство Юрайт, 2021; Москва: РНИМУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – 289 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-14930-2 (Издательство Юрайт). – ISBN 978-5-88458-506-5 (РНИМУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова).
 17. Li E., Heran B., Wright J. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension (Review). Cochrane Library 2014, Issue 8
 18. Руководство «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах». Практическая Медицина, Краков, Польша, 2018. 1680 С. ISBN 978-83-7430-566-2. <https://empendium.com/ru/>
 19. Dewland TA, Soliman EZ, Davis BR, et al. Effect of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) on Conduction System Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(8):1085–1092. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2502
 20. О.Ю. Кузнецова, О.М. Лесняк, Е.В. Фролова. Общая врачебная практика. Национальное руководство. В 2-х томах. ГЭОТАР-Медиа, 2020. – ISBN 978-5-9704-5520-3
 21. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 68–73 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-68-73>
 22. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллеуальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галаявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е., Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В., Шутов А.М. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: СТРАТЕГИИ КАРДИО-НЕФРОПРОТЕКЦИИ. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>
 23. Орлова Я.А., Курлыкина Н.В., Середенина Е.М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в терапии артериальной гипертензии. Кардиология. 2019;59(11):84–94.
 24. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Мягкова М.А., Косматова О.В. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов

- (Часть I). Влияние сердечно-сосудистых препаратов на прочность костной ткани. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(1):69-76. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-69-76
25. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии в свете новых клинических рекомендаций и метаанализов. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4327. doi:10.15829/1560-4071-2021-4327
 26. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Возрастная группа: взрослые. Год утверждения 2021. Разработчик клинических рекомендаций: ассоциация нефрологов. 233с.
 27. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475
 28. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
 29. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М: «Гэотар-Медиа». 2006. 432с.
 30. Мычка В.Б. Преимущества бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами для лечения артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):87-92. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-3-87-92>
 31. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2013; 31: 1281-1357
 32. Чазова И.Е. и соавт. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации/ МЗ РФ., Москва, 2013. 65 с.
 33. Гарганеева А.А. β-адреноблокаторы в кардиологической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(5):107-114.
 34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, Updated 2015. <http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD Pocket 2015.pdf>.
 35. Агеев Ф.Т. Бета-блокаторы: время испытаний или время испытаний? Проверка на прочность. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013; 6 (74): 345-353.
 36. Markus P. Schlaicha et al. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, 2018 VOL. 19, NO. 7, 643–651
 37. Дудинская Е. Н., Ткачёва О. Н., Базаева Е. В., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Котовская Ю. В. и др. Новые возможности исполь-

- зования моксонидина в контроле артериального давления у пациентов с остеопенией. Кардиология. 2018;58(S7):36–45
38. Yoon DY, Park SI, Jung JA, Kim YI, Jang IJ, Chung JY. Comparison of Pharmacokinetics of a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Losartan/Rosuvastatin with Concomitant Administration of Amlodipine/Losartan and Rosuvastatin in Healthy Volunteers. Drug Des Devel Ther. 2020;14:661-668. doi:10.2147/DDDT.S233014
39. Cho EJ, Lee HY, Sung KC, et al. Comparison of 24-Hour Ambulatory Central Blood Pressure Reduction Efficacy Between Fixed Amlodipine or Up-Titrated Hydrochlorothiazide Plus Losartan: The K-Central Study. Am J Hypertens. 2019;32(10):992-1002. doi:10.1093/ajh/hpz050
40. LH Opie (2012) Drug interactions of antihypertensive agents, South African Family Practice, 54:2, S23-S25, DOI: 10.1080/20786204.2012.10874206
41. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Ходорович НА. Фиксированная комбинация периндоприла А/амлодипина — рациональный выбор для улучшения контроля артериальной гипертензии в клинической практике (результаты программы КОНСТАНТА). Кардиология. 2015;55:3:10-16
42. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

Глава 28. Основные особенности лечения артериальной гипертензии у отдельных групп пациентов

Кудина Е.В., Федорова Е.В.

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

При выборе тактики антигипертензивной терапии необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента: возраст, пол, физиологическое состояние, наличие сопутствующих заболеваний, особенности течения артериальной гипертензии (АГ). Данные факторы могут влиять как на выбор групп препаратов для лечения АГ, так и на подбор схемы их назначения. Следует также иметь в виду, что при каждой конкретной ситуации определенные препараты могут являться препаратами выбора, а другие классы средств антигипертензивной терапии (АГТ) могут быть нежелательными или противопоказанными. Также при различных клинических ситуациях возможен разный темп титрации доз препаратов, начало лечения с моно– или комбинирован-

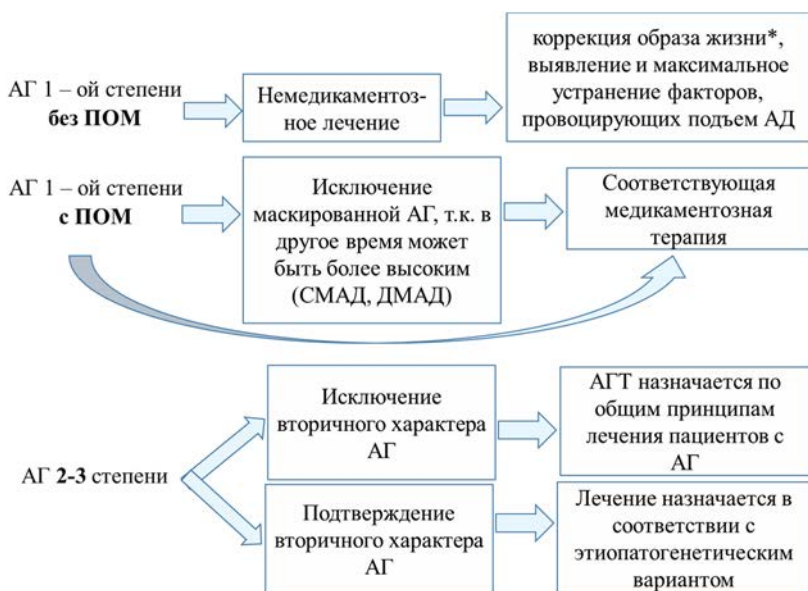
ной терапии. Все это необходимо учитывать врачу в его практической работе.

1. Возраст и физиологическое состояние пациентов

Пациенты молодого возраста

Подход к терапии молодых пациентов с АГ определяется уровнем АД и наличием/отсутствием поражения органов-мишеней (ПОМ). Однако, надо учитывать, что эссенциальная АГ с высокими цифрами АД и ПОМ развиваются, как правило, в среднем и пожилом возрасте. Поэтому необходимо тщательное обследование для исключения вторичного характера АГ.

Особенности ведения пациентов молодого возраста представлены на рисунке 1.



* Нервные стрессы, избыточная физическая нагрузка, неадекватная перегрузка шейного отдела позвоночника, большое употребление соли, кофе, энергетических напитков

Рисунок 1. Особенности ведения пациентов молодого возраста

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДМАД - домашнее мониторирование АД, ПОМ – поражение органов-мишеней, СМАД – суточное мониторирование АД

Таким образом, основой лечения АГ у пациентов молодого возраста должна являться немедикаментозная терапия. При более тяжелом течении и ПОМ необходимо еще раз тщательно обследовать пациента и пересмотреть диагноз эссенциальной гипертензии.

Пациенты пожилого и старческого возраста

У пациентов старшего возраста необходима большая осторожность при подборе гипотензивной терапии. Данная категории пациентов характеризуется в большинстве случаев мультиморбидностью. Наиболее частыми патологиями являются заболевания, обусловленные атеросклерозом сосудов, что приводит к нарушению регуляции АД и, часто, неадекватному ответу на гипотензивную терапию. Также для пожилых лиц характерно снижение функции почек и печени, в результате чего изменяется метаболизм лекарственных средств.

АГТ назначается пациентам 65-79 лет при показателях АД $\geq 140/90$ мм рт.ст, 80 лет и старше - $\geq 160/90$ мм рт.ст.

Пациентам старше 80 лет, а также пожилым пациентам с выраженными проявлениями атеросклероза рекомендовано начинать лечение с монотерапии препаратом любой группы в малых дозах с медленным титрованием под постоянным контролем АД. При хорошей переносимости терапии и недостаточном гипотензивном эффекте возможно назначение комбинированной терапии по общим принципам. Учитывая нередкие когнитивные нарушения и полипрагмазию, связанную с мультиморбидностью, типичной для пожилого возраста, рекомендовано подбирать такой вариант комбинированной терапии, который в дальнейшем возможно будет применять в виде фиксированной комбинации.

При отсутствии клинических проявлений гипоксии на фоне АГТ, рекомендовано стремиться к достижению целевых уровней АД, общих для всех категорий пациентов. Однако нередко врач встречается с пожилым пациентом, у которого в анамнезе наблюдалось длительное и постоянное повышение АД, иногда до высоких цифр. Поэтому при появлении на фоне терапии признаков гипоксии мозга и миокарда (головокружения, головных болей, усиления одышки, общей слабости и т.д.), необходимо решить вопрос о целевых показателях АД для конкретного пациента.

Особую осторожность при подборе терапии необходимо соблюдать у пациентов с ортостатической гипотонией. Поэтому, прежде чем назначать гипотензивную терапию, необходимо при сборе анамнеза

выяснить возможные проявления ортостатической гипотонии, а также провести ортостатическую пробу.

Пациентам с проявлениями ортостатической гипотонии, а также лицам старше 80 лет нежелательно включать в схему лечения петлевые диуретики и альфа-блокаторы, так как они увеличивают риск падений. При подборе терапии пожилым мужчинам нужно учитывать, что многие из них получают альфа-блокаторы по рекомендации уролога с целью лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В таких случаях подбор терапии нужно проводить с большой осторожностью, особенно при назначении диуретиков и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.

Беременные женщины

Классификация АГ у беременных.

➤ *Хроническая АГ* – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 недель, а также сохраняющаяся АГ более 12 недель после родоразрешения.

➤ *Гестационная артериальная гипертензия* – повышение уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., впервые зафиксированное после 20 недели беременности со спонтанной нормализацией АД в течение 6 недель после родов и не сопровождающееся протеинурией.

➤ *Преэклампсия* – гестационная АГ с протеинурией более 300 мг/сут или альбумин/креатинин в разовой порции мочи более 30 мг/ммоль, в ряде случаев с проявлениями полиорганной недостаточности.

➤ *Эклампсия* – возникновение у женщин с АГ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами.

Медикаментозную терапию АГ необходимо начинать всем беременным женщинам при повышении АД $\geq 150/95$ мм рт.ст. При АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. терапию назначают при ранее имевшейся АГ и ПОМ, а также при плохой субъективной переносимости. При выявлении систолического АД (САД) ≥ 170 и диастолического АД (ДАД) ≥ 110 мм рт.ст. рекомендуется срочно госпитализировать пациентку и расценивать данное состояние как гипертонический криз. Пациенток в состоянии преэклампсии и эклампсии также необходимо срочно госпитализировать.

Согласно Управлению по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США существуют критерии безопасности применения антигипертензивных препаратов (АГП) у беременных (таблица 1).

Таблица 1

**Классификация гипотензивных препаратов
в зависимости от наличия риска для плода**

A	Исследования у беременных не выявили риска для плода.
B	Сведений о риске для плода у людей нет либо в эксперименте риск отсутствует, у животных риск обнаружен, но у людей недостаточно исследований.
C	Риск для плода у людей не определен, у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода.
D	У пациенток доказан риск для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода.
X	Опасное для плода средство, причем негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери.

Важно отметить, что практически все АГП проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка. Поэтому спектр АГП, используемых при беременности, ограничен.

Основные и резервные ЛС для плановой АГТ у беременных представлены в таблице 2

Таблица 2

**Основные и резервные лекарственные средства
для плановой терапии у беременных**

Препарат (категория FDA)	Форма выпуска; дозы, способ применения	Примечание
Метилдопа (препарат центрального действия) (B)	табл. 250 мг; 500 мг – 2000 мг в сутки, в 2-3 приема (средняя суточная доза 1500 мг)	Препарат первой линии. Наиболее изученный АГП для лечения АГ в период беременности
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) – Нифедипин (C)	табл. пролонгированного действия – 20 мг, табл. с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг; Средняя суточная доза 40-90 мг в 1-2 приема в зависимости от формы выпуска, max суточная доза – 120 мг.	Наиболее изученный представитель группы БКК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии у беременных с АГ.

		Не применять для плановой терапии короткодействующие формы
Метопролол (С)	табл. 25/50/100/200мг по 25-100мг, 1-2 раза в сутки, тах суточная доза– 200мг.	Препарат выбора среди β-адреноблокаторов в настоящее время
Резервные лекарственные средства для лечения беременных с АГ		
Верапамил (С)	табл. 40/80 мг, табл. пролонгированного действия 240 мг; 40-480мг, 1-2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 480 мг/сут	Применяется как антигипертензивный и антиаритмический препарат. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре.
Кардиоселективные бета-блокаторы - Бисопролол (С)	табл. 5/10 мг; по 5-10 мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20 мг.	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Назначение возможно с осторожностью, в качестве дополнительных препаратов, вследствие риска ухудшения плацентарного кровотока, задержки развития и гибели плода.
Амлодипин (С)	табл. 5/10 мг; 5-10 мг 1 раз в сутки.	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при отсутствии эффекта или плохой переносимости лечения нифедипином.

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АГП – антигипертензивные препараты, БКК -блокаторы кальциевых каналов

Противопоказано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и прямых ингибиторов ренина при беременности в связи с риском развития уродств и гибели плода.

Не рекомендовано назначение моксонидина в связи с отсутствием доказательных данных о безопасности для плода.

АГТ должна быть продолжена в течение 12 недель после родов, особенно у женщин с преэклампсией и при рождении недоношенных детей. Можно использовать те же классы препаратов, что и во время беременности. Однако необходимо учитывать, что метилдопа не реко-

мендован к назначению в послеродовом периоде в связи с повышением риска депрессии.

2. Особенности течения АГ

Гипертония белого халата — форма АГ, при которой повышение АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст. отмечается только на приеме у врача, а при измерении АД методом домашнего мониторингирования АД (ДМАД) и/или суточного мониторингирования АД (СМАД) показатели АД – в пределах нормальных значений. Этот вид АГ обусловлен повышенной тревожностью пациентов. Поэтому высока вероятность, что повышения АД будут наблюдаться и в других ситуациях, являющихся стрессовыми для пациента. В связи с этим необходимо проведение СМАД в те дни, когда наиболее вероятен повышенный уровень тревожности, связанный с проблемами или напряженной ситуацией дома и на работе. Также возможно проведение анкетирования пациента для определения степени тревожности, а по его результатам – рекомендации по психотерапевтическому или медикаментозному лечению. Решение о необходимости АГТ принимается по результатам СМАД. Если вне врачебного приема не отмечалось повышения АД, то медикаментозная терапия не назначается, но даются рекомендации по изменению образа жизни. Исключение составляют пациенты с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ или ПОМ. В этих случаях возможно назначение постоянной АГТ под контролем АД.

Маскированная АГ – форма гипертонии, особенностью которой являются нормальные показатели АД, измеренного на врачебном приеме, и повышенные – при самоконтроле. Такая форма АГ наиболее трудна для диагностики, так как пациенты, у которых не выявляется повышение АД при врачебном осмотре, редко контролируют его самостоятельно. Проводить активный скрининг маскированной АГ необходимо у пациентов с высоким риском ССЗ (неблагоприятная наследственность, повышенный индекс массы тела (ИМТ), курение, гиперлипидемия), а также при наличии типичных жалоб. Медикаментозная терапия АГ проводится по общим правилам. Назначается она при частом повышении АД или выявлении ПОМ. Также у части пациентов выявление маскированной АГ связано с тем, что АД повышается в определенное время суток. Это необходимо подтвердить при проведении СМАД и учитывать при выборе схемы терапии.

Резистентная АГ диагностируется в случаях, когда не удается достичь целевых уровней АД на фоне применения комбинированной

АГТ, при исключении вторичного характера АГ и других причин псевдорезистентности.

АГТ должна включать блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (БКК) и диуретик в оптимальных дозах.

Псевдорезистентность может возникать из-за выраженного кальциноза сосудов, быстрой прибавки веса, употребления большого количества соли и жидкости, злоупотребления алкоголем и кофеин содержащими веществами, применением лекарственных препаратов, повышающих АД. Также псевдорезистентность может быть проявлением АГ белого халата или ошибок при измерении АД (несоответствии размера манжетки тонометра и объема плеча).

Наиболее часто истинная резистентность наблюдается у пациентов с ожирением, синдромом обструктивного апноэ сна, выраженным ПОМ.

При доказанной истинной резистентности АГ к терапии необходимо добавить препарат из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) - спиронолактон или эплеренон. Возможно также повышение дозы диуретиков или включение в схему терапии α -блокатора (доксазозин).

АГ в сочетании с другими заболеваниями

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Целевым уровнем АД у пациентов моложе 65 лет являются показатели 120-130/70-80 мм рт.ст., старше 65 лет – 130-139/70-80 мм рт.ст.

При назначении терапии пациентам с различными клиническими вариантами ИБС, необходимо выбирать такие антигипертензивные препараты (АГП), которые будут оказывать благоприятное воздействие на симптоматику и прогноз. Таким образом удастся достичь наилучшего клинического эффекта, уменьшив количество принимаемых препаратов.

В таблице 3 представлены оптимальные схемы АГТ у пациентов с разными формами ИБС.

Таблица 3

Схемы АГТ при различных клинических вариантах ИБС

Клинический вариант ИБС	Оптимальная АГТ
Стенокардия	Дигидропиридиновые БКК и β -блокаторы, представляющие собой препараты первой линии антиангинальной терапии.
Постинфарктный кардиосклероз	ИАПФ и β -блокаторы, обладающие прогностическим эффектом

ХСН с низкой ФВ ЛЖ	ИАПФ/БРА, β-блокаторы, диуретики, АМКР, препараты с доказанным прогностическим эффектом в лечении ХСН
ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ	Любая схема АГТ
ФП	ИАПФ/БРА+ β-блокатор/недигидропиридиновый БКК или β-блокатор + дигидропиридиновый БКК

Примечание: АГТ – антигипертензивная терапия, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Цереброваскулярная болезнь. Целевые значения АД соответствуют общепопуляционным с учетом индивидуальной переносимости. Учитывая возможность ухудшения мозгового кровообращения на фоне резкого снижения АД, необходима медленная титрация доз препаратов с применением ступенчатой схемы. Возможно начать с монотерапии с последующим присоединением других компонентов комбинированной АГТ. Основными комбинациями препаратов для лечения АГ у пациентов с цереброваскулярной болезнью являются блокатор РААС в сочетании с БКК или тиазидным диуретиком.

Хроническая болезнь почек (ХБП). Начинать медикаментозную АГТ пациентам с ХБП необходимо при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. Целевые уровни АД при ХБП в зависимости от наличия или отсутствия протеинурии представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Целевые уровни АД при ХБП в зависимости от наличия
или отсутствия протеинурии.**

Течение ХБП	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)
Без протеинурии	120-139	<90
При наличии протеинурии	120-129	<80

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек

Препаратами выбора являются ИАПФ/БРА, обладающие нефропротективным действием и снижающие степень протеинурии. Их назначают в комбинации с дигидропиридиновыми БКК или диуретиками. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73

м² возможно назначение диуретика любого класса, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² – только петлевого. У пациентов с ХБП 4-5 стадий вопрос о возможности продолжения терапии блокаторами РААС нужно решать индивидуально под строгим контролем уровня СКФ в динамике. При необходимости назначения АМКР пациенту с ХБП, особенно принимающему ИАПФ/БРА, необходим частый контроль биохимического анализа крови, из-за риска развития гиперкалиемии.

Метаболический синдром и сахарный диабет

У пациентов с метаболическим синдромом (МС) увеличивается масса висцерального жира, развивается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, приводящие к нарушению углеводного, липидного, пуринового обмена, и, в итоге, к АГ. Поэтому огромное значение имеет немедикаментозное лечение, направленное на нормализацию ИМТ. С постепенным снижением массы тела заметно улучшается качество жизни пациента, легче достигаются целевые уровни АД.

Целевые значения АД при метаболическом синдроме и сахарном диабете (СД) определяются возрастом пациента:

- 18-64 года – 120-130 / 70-79 мм рт.ст. (при переносимости)
- ≥ 65 лет – 130-139 / 70-79 мм рт.ст. (при переносимости).

У пациентов с признаками МС, без признаков ПОМ, низким или умеренным риском развития ССЗ с АГ 1 степени возможно назначение только рекомендаций по изменению образа жизни в течение трех месяцев. При недостижении целевых уровней АД – применение медикаментозной терапии. У пациентов с МС при высоком риске ССЗ и/или ПОМ и при наличии СД антигипертензивная комбинированная терапия назначается при уровне АД ≥140/90 мм рт.ст.

Препаратами выбора начальной терапии является комбинация блокаторов РААС с БКК. Эти препараты являются метаболически нейтральными и обладают органопротективными свойствами.

Возможно также начинать терапию с комбинации ИАПФ/БРА с диуретиками, однако надо учитывать их возможный неблагоприятный эффект на углеводный и липидный обмен. Предпочтение отдается метаболически нейтральному тиазидоподобному диуретику пролонгированного действия – индапамиду ретард. Но назначая препараты диуретического действия, нужно помнить, что они противопоказаны при гиперурикемии, которая является частым спутником метаболического синдрома.

Назначение высокоселективных β-блокаторов в составе комбинированной терапии возможно пациентам с СД и МС при наличии клинических показаний (тахикардия, фибрилляция предсердий, пере-

несенный инфаркт миокарда). Препаратами выбора являются β -блокаторы с вазодилатирующим эффектом (небиволол и карведилол), положительно влияющие на инсулинорезистентность.

Препараты резерва – агонисты имидазолиновых рецепторов и α -блокаторы также являются метаболически нейтральными, поэтому применение их у пациентов с МС и СД возможно в случае отсутствия контроля АГ при использовании комбинированной терапии препаратами первой линии.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
ББК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГАГ – гестационная артериальная гипертензия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДМАД – домашнее мониторирование АД
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ЛС – лекарственные средства
МС – метаболический синдром
ПОМ – поражения органов-мишеней
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование АД
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Контрольные вопросы

1. Сформулируйте алгоритм лечения АГ у пациентов молодого возраста
2. Перечислите особенности назначения гипотензивных препаратов пациентам пожилого возраста

3. Опишите особенности лечения АГ у беременных
4. Сформулируйте тактику ведения АГ «белого халата» и маскированной АГ
5. Перечислите препараты, рекомендованные для лечения АГ у пациентов с цереброваскулярной болезнью
6. Перечислите препараты, рекомендованные для лечения АГ у пациентов с различными видами ИБС
7. Перечислите препараты, рекомендованные для лечения АГ у пациентов с ХБП
- 8.
9. Перечислите препараты, рекомендованные для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

Тест № 28

Укажите возможную причину псевдорезистентной АГ

- А. Недостаточная эффективность комбинации двух гипотензивных препаратов
- Б. Применение препаратов, повышающих АД
- В. Преэклампсия
- Г. Старческий возраст

Список литературы

1. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. / А.О. Конради, С.В. Недогода, Е.В. Шляхто и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №3. – С. 149 – 218.
2. Артериальная гипертензия у беременных. Российское общество акушеров-гинекологов. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество». 2016. С.43
3. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S4):4181. doi:10.15829/1560-4071-2020-4181
4. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шарашкина Н.В., Остапенко В.С. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 8–21.
5. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта / под ред. А. И. Мартынова, В. Н. Лариной. – 2– изд. – 2021 г. – Москва: Литтерра. – 1120 с. – (Серия «Рациональная фармакотерапия»)

Приложение

Резник Е.В., Лебедева В.А.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Лечение артериальной гипертензии

Всем пациентам с АГ рекомендовано в качестве немедикаментозного лечения изменение образа жизни: снижение избыточной массы тела, снижение потребления соли, ограничение употребления алкоголя, отказ от курения, повышение физической активности. Медикаментозная терапия представлена в таблице 1 [1,2,3,4,5]. В настоящее время для лечения артериальной гипертензии рекомендованы пять основных классов лекарственных препаратов:

1. ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)
2. блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
3. диуретики
4. β -адреноблокаторы
5. антагонисты кальция.

Таблица 1

Критерии начала медикаментозной терапии больных АГ

Рекомендации	Категория, АД мм рт. ст.	Медикаментозная терапия	Препараты первой линии
Пациенты с АГ			
РКО, 2020	АГ	Фармакотерапия двумя препаратами	иАПФ или БРА+БКК или диуретик
ESC/ESH, 2018	АГ	Фармакотерапия двумя препаратами; терапия одним препаратом при АГ 1 степени с низким риском, у пожилых и ослабленных пациентов	иАПФ или БРА+ диуретик или БКК
ACC/AHA, 2017	АГ 1 степени	Фармакотерапия одним препаратом с последующим добавлением других	иАПФ или БРА, БКК, тиазидные диуретики
	АГ 2 степени	Фармакотерапия двумя пре-	иАПФ или

		паратами	БРА, БКК, тиазидные диуретики
	Афроамериканцы	Фармакотерапия двумя препаратами и более	Тиазидные диуретики + БКК
Пациенты с АГ и сердечной недостаточностью			
ESC/ESH, 2018	АГ и СН со сниженной фракцией выброса	Фармакотерапия тремя препаратами	иАПФ или БРА + диуретик + ББ
Пациенты с АГ и фибрилляцией предсердий			
ESC/ESH, 2018	АГ и ФП	Фармакотерапия двумя препаратами	иАПФ или БРА + ББ или БКК или ББ + БКК
Пациенты с АГ и ИБС			
ESC/ESH, 2018	АГ и ИБС	Фармакотерапия двумя препаратами	иАПФ или БРА+ББ или БКК или БКК + диуретик или ББ или ББ + диуретик
Пациенты с хронической болезнью почек и АГ			
ESC/ESH, 2018	АГ и ХБП	Фармакотерапия двумя препаратами	иАПФ или БРА + БКК или иАПФ или БРА + диуретик
KDIGO 2021	АГ, ХБП и значительная альбуминурия		иАПФ или БРА
	АГ, ХБП, диабет, альбуминурия от умеренной до значительной		иАПФ или БРА
	Реципиенты почечного трансплантата		БРА или БКК

Пациенты с сахарным диабетом и АГ			
ADA, 2021	≥140/90	Фармакотерапия одним препаратом	иАПФ, БРА, диуретик, БКК (нет альбуминурии и ИБС)
			иАПФ или БРА (есть альбуминурия или ИБС)
	≥160/100	Фармакотерапия двумя препаратами	иАПФ или БРА + диуретик или БКК (нет альбуминурии или ИБС)
			иАПФ или БРА, диуретик, БКК (выбрать два препарата) (есть альбуминурия и ИБС)
KDIGO, 2021	АГ, ХБП, сахарный диабет, альбуминурия от умеренной до значительной	Фармакотерапия 1 препаратом	иАПФ или БРА

Целевые значения АД

Международные клинические рекомендации различных медицинских сообществ направлены на предоставление стандартизированных рекомендаций, основанных на имеющихся научных данных, хотя и имеют некоторые различия, которые необходимо учитывать практикующему врачу (таблица 2) [1,2,3,4,5].

Таблица 2

Целевые значения АД в клинических рекомендациях

Рекомендации	Популяция	Целевые значения АД, мм.рт.ст.
Пациенты с АГ		
ESC/ESH, 2018	Все пациенты	<140/90

	При хорошей переносимости терапии	<130/80
	Младше 65 лет	САД 120–129
	От 65 лет	САД 130–139
ACC/AHA, 2017	Без рисков ССЗ	<130/80
	При ССЗ или рисках ССЗ 10% и выше	<130/80
РКО, 2020	Все пациенты	<140/90
	При хорошей переносимости терапии	<130/80, но не ниже 120/70
	От 65 лет	САД 130–139
Пациенты с сахарным диабетом и АГ		
ADA, 2021	Низкий сердечно-сосудистый риск (менее 15%)	<140/90
	Более высокий сердечно-сосудистый риск (более 15%)	<130/80
	Беременные	110–135/85
Пациенты с хронической болезнью почек и АГ		
KDIGO, 2021	Взрослые, при хорошей переносимости терапии	САД <120
	Реципиенты почечного трансплантата	<130/80
ACC/AHA, 2017	Хроническая болезнь почек	<130/80

Сокращения: РКО – Российское кардиологическое общество; ACC, American College of Cardiology – Американская коллегия кардиологов; ADA, American Diabetic Association – Американская диабетическая ассоциация; AHA, American Heart Association – Американское общество по проблемам сердца; ESC, European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов; ESH, European Society of Hypertension – Европейское общество по артериальной гипертензии, KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes - улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек (инициатива по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек), АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

ББ – бета-адреноблокатор; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; БКК – блокатор кальциевых каналов; иАПФ – ингибитор

ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек.

Список литературы

1. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации Российское кардиологическое общество, М., 2020.
2. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Kidney Int. March 2021 Volume 99 Issue 3 Supplement S1-S88 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
3. ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 Diabetes Care December 2020, Vol.44, S4-S6. doi:<https://doi.org/10.2337/dc21-Srev>
4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
5. 2017/AHA/AAHA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.

СПИСОК АВТОРОВ С АФФИЛИАЦИЕЙ

1. Резник Елена Владимировна

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

2. Лялина Вера Валерьевна

Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

3. Айсин Фарид Рафаэлевич

ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы»

4. Алиева Амина Магомедовна

Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

5. Анаев Эльдар Хусеевич

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

6. Аничков Дмитрий Александрович

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

7. Анищенко Максим Олегович

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

8. Ахматова Фатимат Даутовна

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

9. Баирова Кермен Ивановна

Кафедра клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

10. Байкова Ирина Евгеньевна

*Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова
ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

11. Басова Анна Яновна

ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы»

Кафедра психиатрии и медицинской психологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

12. Белевский Андрей Станиславович

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

13. Биняковский Ростислав Владимирович

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»

14. Быкова Ольга Владимировна

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

15. Виллов Владислав Владимирович

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

16. Воздеева Айна Сайтамиевна

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

17. Глазунова Светлана Ивановна

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

18. Голубев Юрий Юрьевич

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

19. Гудкова Валентина Владимировна

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

20. Дворников Антон Сергеевич

Кафедра дерматовенерологии им. акад. Ю.К. Скрипкина ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

21. Дедов Евгений Иванович

Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

22. Демидова Татьяна Юльевна

Кафедра эндокринологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

23. Егоров Евгений Алексеевич

Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

24. Журавлев Александр Константинович

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

25. Катков Андрей Ильич

*Кафедра сердечно-сосудистой хирургии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина*

26. Клименко Алеся Александровна

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

27. Княжеская Надежда Павловна

*Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России*

28. Кольцова Евгения Александровна

*Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

29. Кондрашов Артем Александрович

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

30. Кудина Екатерина Владимировна

*Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Минздрава России*

31. Ларина Вера Николаевна

*Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Минздрава России*

32. Лебедева Вера Александровна

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

33. Леонова Мария Алексеевна

*Кафедра дерматовенерологии им. акад. Ю.К. Скрипкина ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

34. Макарова Марина Алексеевна

*Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России*

35. Мешерякова Наталья Николаевна

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

36. Миронова Татьяна Николаевна

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

37. Могутова Полина Александровна

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

38. Никитин Игорь Геннадьевич

Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

39. Оганезова Жанна Григорьевна

Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

40. Орлов Денис Александрович

Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

41. Петрова Елизавета Алексеевна

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

42. Правдюк Наталья Григорьевна

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

43. Пузенко Дмитрий Владимирович

*Кафедра сердечно-сосудистой хирургии ФДПО ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина*

44. Путилина Марина Викторовна

*Кафедра клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

45. Рабаданова Мадина Гусейновна

*Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова ЛФ ФГАОУ
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

46. Скрипниченко Элина Альбертовна

*Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова
ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

47. Столбова Софья Константиновна

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

48. Теплова Наталья Вадимовна

*Кафедра клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

49. Титова Виктория Викторовна

*Кафедра эндокринологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пи-
рогова Минздрава России*

50. Тотолян Гаяне Гургеновна

*Кафедра госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова
ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

51. Федорова Екатерина Владимировна

*Кафедра поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Минздрава России*

52. Хакимов Фахриддин Нусратуллович

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

53. Шаркова Наталья Евгеньевна

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ЛФ ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

54. Шостак Надежда Александровна

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Учебное пособие

Под общей редакцией Е.В. Резник, В.В. Лялиной

Подписано в печать 11.12.2023.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 28,0.

ООО «Русайнс».

117218, г. Москва, ул. Кедрова, д. 14, корп. 2.

Тел.: +7 (495) 741-46-28.

E-mail: autor@ru-science.com

<http://ru-science.com>

