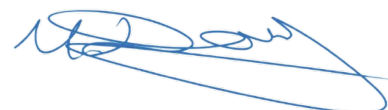


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Денека Ирина Эдуардовна

**Резистентная артериальная гипертензия у пациентов  
с висцеральным ожирением**

3.1.20. Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
Фомин Виктор Викторович

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	14
1.1 Эпидемиология ожирения и сопутствующих ему заболеваний.....	14
1.1.1 Эпидемиология ожирения.....	14
1.1.2 Эпидемиология артериальной гипертензии у пациентов с ожирением.....	15
1.1.3 Распространенность резистентной артериальной гипертензии в популяции пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.....	16
1.1.4 Целевые значения артериального давления у пациентов с висцеральным ожирением.....	17
1.1.5 Резистентная артериальная гипертензия: определение и значение.....	18
1.1.6 Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с висцеральным ожирением.....	20
1.1.7 Псевдорезистентность в популяции пациентов с артериальной гипертензией и среди лиц с висцеральным ожирением.....	23
1.2 Ожирение: диагностика и патофизиология.....	24
1.2.1 Методы диагностики ожирения и его фенотипов.....	24
1.2.2 Особенности висцеральной жировой ткани и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений.....	26
1.2.3 Метаболический синдром: определение и значение.....	28
1.2.4 Метаболически здоровое и нездоровое ожирение.....	30
1.3 Патофизиологическая взаимосвязь висцерального ожирения и артериальной гипертензии, в том числе резистентной к антигипертензивной терапии.....	33
1.3.1 Повышение активности симпатической нервной системы и нейрогуморальный дисбаланс.....	33
1.3.2 Гиперальдостеронизм.....	35
1.4. Принципы лечения артериальной гипертензией, в том числе, резистентной к медикаментозной терапии у пациентов с висцеральным ожирением.....	38

1.4.1 Немедикаментозные методы лечения.....	38
1.4.1.1 Снижение веса на фоне диетического вмешательства и эффекты ограничения поваренной соли в рационе.....	38
1.4.1.2 Влияние бариатрической хирургии.....	41
1.4.2 Медикаментозная терапия артериальной гипертензии, в том числе резистентной у пациентов с ожирением.....	44
1.4.2.1 Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.....	45
1.4.2.2. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.....	48
1.4.2.3 Диуретики.....	48
1.4.2.4 $\beta$ -адреноблокаторы.....	49
1.4.2.5 Антагонисты минералокортикоидных рецепторов.....	50
1.4.2.6 $\alpha_1$ -адреноблокаторы.....	51
1.4.2.7 Препараты с центральным механизмом действия.....	52
1.4.3 Влияние препаратов для снижения веса на артериальное давление.....	52
1.5 Применение современных электронных информационных технологий с целью улучшения контроля артериального давления у пациентов с рефрактерной к терапии артериальной гипертензией.....	54
1.6 Психосоциальные предпосылки развития артериальной гипертензии и резистентности к терапии у пациентов с ожирением.....	57
1.6.1 Влияние стигматизации ожирения и дискриминации по признаку избыточного веса на течение и прогрессирование заболевания.....	57
1.6.2 Влияние физиологического стресса, возникающего в ответ на стигматизацию, на уровень артериального давления.....	59
1.6.3 Проблема низкой приверженности мероприятиям по изменению образа жизни и медикаментозной терапии.....	61
1.7 Заключение.....	64
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>66</b>
2.1 Этапы исследования.....	66
2.2 Общая характеристика обследуемых лиц.....	67

2.3 Дизайн основного исследования.....	69
2.4 Дизайн дополнительного исследования.....	72
2.5 Методы исследования.....	74
2.5.1 Общеклиническое обследование.....	74
2.5.2 Инструментальное обследование.....	76
2.5.3 Коррекция медикаментозной терапии.....	78
2.5.4 Интервьюирование по телефону.....	80
2.6 Исследование эффективности телмисартана в составе многокомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением (дополнительное).....	90
2.6.1 Общеклиническое обследование.....	90
2.6.2 Лабораторное обследование.....	90
2.6.3 Инструментальное обследование.....	91
2.7 Статистическая обработка данных.....	92
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>94</b>
3.1 Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов.....	94
3.1.1 Эпидемиологическая характеристика.....	94
3.1.2 Исходное исследование уровня артериального давления по данным офисных измерений и по результатам суточного мониторинга.....	98
3.1.3 Результаты лабораторных анализов, полученных при первом обследовании.....	100
3.1.4 Исходная медикаментозная терапия.....	101
3.2 Коррекция антигипертензивной терапии по результатам первого обследования.....	105
3.3 Результаты повторного обследования.....	109
3.3.1 Влияние коррекции терапии на показатели артериального давления.....	109
3.3.2 Влияние коррекции терапии на лабораторные показатели.....	115
3.4 Результаты, полученные в ходе телефонного интервьюирования через 10 месяцев от начала исследования.....	117

3.4.1 Особенности динамики артериального давления по данным домашнего мониторинга спустя 10 месяцев от начала исследования.....	118
3.4.2 Особенности приверженности медикаментозной терапии.....	119
3.4.3 Особенности динамики антропометрических показателей.....	123
3.4.4 Оценка уровня физической активности пациентов по результатам звонка.....	124
3.4.5 Оценка приверженности диетическим рекомендациям и результаты скрининга на РПП.....	125
3.4.6 Оценка уровня тревожности и вероятности депрессии у пациентов.....	126
3.5 Логистический регрессионный анализ.....	128
3.6 Результаты исследования эффективности телмисартана в составе многокомпонентной терапии резистентной артериальной гипертензии (дополнительное исследование).....	132
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	<b>141</b>
4.1 Обсуждение результатов основного исследования.....	141
4.2 Обсуждение результатов исследования роли телмисартана в многокомпонентной антигипертензивной схеме лечения РАГ.....	161
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>164</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>166</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	<b>167</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>170</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Висцеральное ожирение (ВО) – важнейший фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ). В исследованиях неоднократно отмечалось, что лица с ожирением и АГ получают большее количество антигипертензивных препаратов для достижения целевых значений артериального давления (АД) по сравнению с пациентами с нормальным весом. Для достижения целевого АД пациенты с АГ и ВО в среднем принимают четыре препарата [11].

В жировой ткани, накапливающейся в висцеральных депо, происходит синтез провоспалительных цитокинов и дисрегуляция продукции различных адипокинов. Эктопический жир, расположенный в эпикардальном пространстве и периваскулярно, способствует вазоконстрикции и нарушению вазодилатации, что коррелирует с развитием эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ. Важнейшими механизмами развития стойкой АГ при ВО являются выраженное повышение активности симпатической нервной системы, нейрогуморальный дисбаланс, увеличение синтеза альдостерона при нормальном уровне активности ренина.

ВО является одной из ведущих причин и независимым фактором риска развития истинной резистентной артериальной гипертензии (РАГ). По сравнению с эссенциальной контролируемой АГ, истинная неконтролируемая РАГ ассоциирована со значительно более высокими рисками развития сердечно-сосудистых катастроф: острого коронарного синдрома (ОКС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) и смерти от всех причин. Прогноз пациентов с ВО, страдающих неконтролируемой РАГ, представляется еще более серьезным в

следствие повышенных кардиометаболических рисков, обусловленных нарушением углеводного и липидного обмена.

Следует отметить, что специфические рекомендации по медикаментозному лечению и комплексному ведению РАГ у пациентов с ВО на сегодня отсутствуют, однако широко известно, что ряд антигипертензивных препаратов, в том числе, первой линии, имеют ограниченную продолжительность антигипертензивного действия, что препятствует стойкому контролю АД в течение суток, а также обладают рядом неблагоприятных побочных эффектов, усугубляющих метаболические нарушения и ухудшающих качество жизни людей с ожирением.

Неудовлетворительный медикаментозный контроль истинной РАГ при ожирении обусловлен не только вышеописанными патофизиологическими механизмами и применением недостаточно оптимальных схем антигипертензивной терапии, но и социальными и психологическими причинами, которые обуславливают характерные особенности образа жизни, личностных черт пациентов с ожирением и их взаимодействия с медицинскими работниками, согласно результатам ряда исследований эти аспекты крайне негативно влияют на приверженность лечению.

Стигматизация ожирения и дискриминация тучных людей в обществе, в том числе медицинскими работниками, приводит к ухудшению взаимодействия между врачом и пациентом. Отсутствие между ними долгосрочных доверительных партнерских отношений ассоциировано с дополнительными рисками для здоровья, которым подвергаются тучные люди, в том числе с прогрессированием ожирения, развитием расстройств пищевого поведения, низкой приверженностью медикаментозной терапии, в том числе, антигипертензивной.

Таким образом, эффективное лечение РАГ у пациентов с ВО в реальной клинической практике представляет собой сложную комплексную задачу. Необходима оптимизация как медикаментозной терапии, так и общих принципов ведения таких пациентов с учетом патогенетических предпосылок, а также психологических и социальных аспектов проблемы, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

## **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на широко известный факт, что ВО не только значительно повышает риск развития АГ, но и является одной из ведущих причин РАГ, на сегодня представлено крайне мало исследований, изучавших особенности течения и лечения РАГ у пациентов с ВО. В ряде работ было показано, что ВО является независимым фактором риска развития РАГ. Следует отметить, что клинические исследования, в которых бы изучались особенности медикаментозной терапии РАГ у пациентов с ВО, а также отдаленные результаты лечения, практически не проводились.

## **Цель исследования**

Оптимизировать антигипертензивную медикаментозную терапию и повысить приверженность лечению с привлечением возможностей телемедицины у пациентов, страдающих истинной резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением.

## **Задачи исследования**

1. Оценить распространенность истинной резистентной артериальной гипертензии в популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и висцеральным ожирением в анамнезе.
2. Сравнить эффективность многокомпонентных схем медикаментозной терапии резистентной АГ, наиболее часто используемых в реальной клинической практике, включающих блокаторы рецепторов к ангиотензину с ограниченной продолжительностью действия (лозартан, валсартан), и оптимизированных схем, в которые входят современные сартаны длительного действия (телмисартан и азилсартан).



3. Провести анализ приверженности антигипертензивной терапии пациентов с истинной резистентной АГ и висцеральным ожирением спустя 10 месяцев от начала исследования.
4. Исследовать влияние продленной регулярной обратной связи между пациентом и лечащим врачом на уровень артериального давления (АД) и массу тела.
5. Изучить роль телмисартана в комплексной терапии пациентов с резистентной АГ и висцеральным ожирением, его влияние на уровень АД, концентрацию адипонектина, высокочувствительного С-реактивного белка и толщину эпикардального жира.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучены особенности и отдаленные результаты лечения резистентной АГ у пациентов с висцеральным ожирением в российской популяции. Впервые проведено сравнение эффективности многокомпонентных схем антигипертензивной терапии резистентной АГ, наиболее часто используемых в реальной клинической практике, включающих блокаторы рецепторов к ангиотензину с ограниченной продолжительностью действия (лозартан, валсартан), и оптимизированных лекарственных схем, в которые входят современные сартаны длительного действия (телмисартан и азилсартан).

Впервые оценена роль эффективной коммуникации между врачом и пациентом, в том числе, поддержки регулярной обратной связи с лечащим врачом в достижении длительного контроля над АД и снижении массы тела. Выявлен комплекс факторов, влияющих на приверженность терапии у этих пациентов. Разработана методология повышения приверженности терапии в изучаемой популяции пациентов с привлечением возможностей телемедицины. Впервые оценено влияние телмисартана на контроль АД, толщину эпикардальной жировой ткани и лабораторные маркеры кардиометаболических рисков у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением.

## **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль во всех этапах исследования: от выбора темы, постановки задач и их теоретического и клинического воплощения до статистической обработки и представления результатов проделанной работы в научных публикациях и их внедрения в практическую лечебную деятельность.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

На основании результатов проведенного исследования разработаны наиболее эффективные схемы медикаментозной антигипертензивной терапии у пациентов с сочетанием резистентной АГ и висцерального ожирения в анамнезе с учетом высоких кардиометаболических рисков, характерных для изучаемой популяции. Продемонстрирована высокая эффективность комплексного подхода, включающего использование оптимизированных медикаментозных схем и долгосрочной коммуникации между врачом и пациентом как в отношении достижения целевых показателей АД и снижения массы тела, так и повышения приверженности медикаментозной терапии, диете и физической активности. Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №2 клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## **Методология и методы исследования**

Основная работа представляет собой ретроспективно-проспективное нерандомизированное когортное исследование. Также для решения одной из задач диссертационной работы проведено дополнительное проспективное открытое рандомизированное исследование.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Предпочтительная стратегия лечения пациентов с резистентной АГ и висцеральным ожирением основывается на оптимизации антигипертензивной терапии с включением в медикаментозную схему современных препаратов длительного действия с благоприятным метаболическим профилем, в том числе, блокаторов рецепторов к ангиотензину азилсартана и телмисартана и долговременной удаленной партнерской работе с пациентом, направленной на повышение и поддержание приверженности лечению на высоком уровне.
2. Эффективная продленная коммуникация между пациентом и постоянным лечащим врачом с использованием телемедицинских технологий кардинально улучшает контроль АД и способствует снижению массы тела у людей с резистентной АГ и висцеральным ожирением.
3. Блокатор рецепторов к ангиотензину телмисартан является препаратом выбора для пациентов с резистентной АГ и висцеральным ожирением, так как для данного препарата характерно не только длительное эффективное антигипертензивное действие, но и ряд плеiotропных свойств, включающих повышение уровня адипонектина, уменьшение концентрации маркеров воспаления и толщины эпикардального жира.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов и выводов подтверждается их соответствием современным представлениям об изучаемой проблеме, достаточной репрезентативностью выборки, применением комплексных методов исследования и статистической обработкой материала с использованием современного программного обеспечения.

По материалам диссертации был выполнен доклад на VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент 2019 г, Узбекистан).

Апробация диссертации состоялась 14 марта 2023 г. на научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Денека Ирины Эдуардовны на тему «Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с висцеральным ожирением» внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело. Акт №143 от 14.10.2022 года;

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Денека Ирины Эдуардовны на тему «Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с висцеральным ожирением» внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №2 клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1. Акт №144 от 14.10.2022 года.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, в частности, 5, 14, 15 пунктам паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология.

### **Публикации по теме исследования**

По результатам диссертационной работы опубликовано 5 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции. Материалы диссертации доложены на VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент 2019 г, Узбекистан).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения и четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), также в диссертацию включены выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 192 страниц, включает 18 таблиц, 33 рисунка. В списке литературы указано 181 источник: 25 отечественных, 156 иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология ожирения и сопутствующих ему заболеваний

#### 1.1.1 Эпидемиология ожирения

Ожирение и ассоциированные с ним заболевания представляют одну из ведущих проблем мирового здравоохранения и современного общества и тесно ассоциированы с развитием таких патологий, как сахарный диабет (СД) 2 типа, АГ, дислипидемии, атеросклеротическое поражение сосудов, ведущее к развитию сердечно-сосудистых катастроф: инфаркту миокарда, ОНМК, заболеваниям периферических артерий. Также ожирение – значимый фактор риска развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), подагры, поражения печени и почек, желчнокаменной болезни, остеоартрита различной локализации, ряда онкологических заболеваний. Развитие алиментарного ожирения обусловлено сочетанным воздействием факторов окружающей среды (в первую очередь, это доступность высококалорийной пищи и низкая физическая активность), генетических детерминант и психосоциальных факторов [178].

По информации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ожирением страдает около 650 миллионов человек во всем мире [176]. При анализе популяционных данных можно отметить, что если в 1980 году в мире индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup> имели 28,8% мужчин и 29,8% женщин, то в 2013 г это показатель достиг 36,9% и 38% соответственно [95]. Согласно определению ВОЗ, ожирение — это чрезмерное или аномальное накопление жировой ткани, представляющее опасность для здоровья [74]. Всемирная Федерация Ожирения подчеркивает, что ожирение является хроническим, прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием. Известно, что ожирение повышает риск преждевременной смерти в 1,5-2 раза. Основная причина смерти людей с ожирением – сердечно-сосудистые заболевания. На лечение заболеваний,

сопутствующих ожирению, в мире ежегодно тратится около 117 миллиардов долларов [44].

В Российской Федерации распространенность ожирения среди населения и связь ожирения с хроническими заболеваниями неинфекционного генеза изучалась в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации). В исследование было включено 21768 участников, 8304 мужчин и 13464 женщин возраста от 25 до 64 лет из 13 регионов РФ. По результатам исследования ожирение на основании ИМТ выявлено у 30,8% женщин и у 26,9% мужчин, в свою очередь, у 38,4% женщин и 24,3% мужчин было диагностировано абдоминальное ожирение на основании величины окружности талии (ОТ) [13].

### **1.1.2 Эпидемиология артериальной гипертензии у пациентов с ожирением**

В исследованиях многократно показывали тесную корреляцию между ожирением и повышенным АД. Известно, что у людей с ожирением в 3,5 раза чаще развивается АГ [154]. Согласно данным NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey), распространенность АГ среди пациентов с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> составляет 42,5%, в то время как среди лиц с нормальным ИМТ – только 15,3% [180].

В эталонном Фрамингемском исследовании изучали долгосрочное влияние избыточного веса и ожирения (на основании ИМТ) на риск развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых катастроф. За участниками исследования наблюдали в течение 44 лет, возраст участников - от 35 до 75 лет. Избыточный вес (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>) был достоверно связан с повышением относительного риска развития АГ (отношение рисков у мужчин - 1,46; у женщин - 1,75 соответственно), а также относительного и популяционного риска развития стенокардии, ИМ и ОНМК [174].

В исследовании, выполненном специалистами из Кемеровского Государственного Университета в 2019 г, проанализировали связь таких

показателей ожирения, как ОТ, ИМТ, количество висцерального жира, отношение величины окружности талии к объему бедер и индекса висцерального ожирения с уровнем систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также распространенностью артериальной гипертензии в этом регионе. Всего в исследовании приняли участие 1600 человек. По результатам исследования АГ была выявлена у 66,2% мужчин и у 66,5% женщин в выборке. В свою очередь, при анализе подгруппы пациентов с ожирением АГ диагностировали уже у 75,6-85,9% участников-мужчин (в зависимости от способа диагностики ожирения: по ИМТ, ОТ, отношению окружности талии к бедрам, уровню висцерального жира, либо по индексу висцерального ожирения), в подгруппе женщин с ожирением АГ выявили у 76-94% соответственно. Наиболее высокие значения САД коррелировали с ожирением, выявленным по величине ОТ, тогда как максимальные значения ДАД - с уровнем висцерального жира [14].

### **1.1.3 Распространенность резистентной артериальной гипертензии в популяции пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией**

Данные, полученные из исследований и регистров о реальной распространенности РАГ в популяции пациентов с АГ очень сильно различаются [6]. За последние 15 лет изучения проблемы стало очевидно, что не менее 70% пациентов с диагностированной РАГ согласно актуальным клиническим рекомендациям, не являются истинно резистентными к медикаментозной терапии. Например, в 2011 г в испанском исследовании продемонстрировали, что у 37,5% пациентов с РАГ, диагностированной на основании офисных измерений АД, по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) регистрировались нормальные показатели АД [50]. Согласно данным, полученным в двух эпидемиологических исследованиях, выполненных в Бразилии и в США в 2004 и 2009 гг. соответственно, распространенность РАГ составляет 15-16%. [57, 167]. В других работах истинная



распространенность РАГ в популяции людей с АГ оценивается не более, чем 10% [45].

Приходится признать, что в реальной клинической практике, особенно на амбулаторном этапе медицинской помощи, часто бывает крайне затруднительно дифференцировать истинную резистентность к антигипертензивной терапии и выявить основные факторы, приводящие к неоптимальному контролю АД. В последних обновлениях международных руководств по ведению пациентов с АГ были заявлены новые термины: очевидная (предполагаемая) РАГ, истинная РАГ и псевдорезистентность. Соответственно, уровень сердечно-сосудистых рисков в популяциях таких пациентов весьма гетерогенен. Так, было показано, что у пациентов с истинной РАГ по сравнению с двумя другими подгруппами значительно чаще выявляется поражение органов-мишеней, СД, ХБП, а также развиваются ранние сердечно-сосудистые катастрофы [131].

#### **1.1.4 Целевые значения артериального давления у пациентов с висцеральным ожирением**

К сожалению, специфические рекомендации относительно оптимального уровня АД у пациентов с ожирением и АГ отсутствуют, однако, учитывая высокие кардиометаболические риски, характерные для этой популяции, а также тот факт, что гипертензия у пациентов с ожирением сложнее поддается контролю, эксперты сходятся во мнении о целесообразности поддержания более низких целевых показателей АД у людей с ожирением. Так, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии (European Society of Cardiology (ESC)) 2018 г. для пациентов с СД, а также для людей с ИБС, получающих антигипертензивную терапию, целевые уровни САД и ДАД составляют <130 мм рт. ст. (но не <120 мм рт. ст.) и <80 мм рт. ст. (но не <70 мм рт. ст.) соответственно, у пациентов с АГ, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) целевые значения САД - 120-130 мм рт. ст., у людей с ХБП первоначально рекомендовано добиваться снижения АД до уровня <140/90

мм рт. ст., а в дальнейшем - до значений  $<130/80$  мм рт. ст. [74]. В 2015 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного контролируемого открытого исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), в котором продемонстрировали, что более интенсивное снижение САД ( $<120$  мм рт. ст.) позволяет уменьшить относительный риск сердечно-сосудистых катастроф на 25%, а относительный риск смерти от всех причин на 27% по сравнению с тактикой снижения САД  $<140$  мм рт. ст., в связи с чем в последних клинических рекомендациях АНА от 2017 г. порог неоптимальных значений АД был снижен со  $140/90$  мм рт. ст. до  $130/80$  мм рт. ст. [152].

### **1.1.5 Резистентная артериальная гипертензия: определение и значение**

Несмотря на тот факт, что проблема АГ, резистентной а медикаментозной терапии обсуждается в литературе уже более 50 лет, первый консенсус, посвященный этому вопросу, был опубликован только в 2008 г. Американской ассоциацией сердца (American Heart Association (АНА)), а годом раньше, в 2007 г. в клинических рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESC группа экспертов дала первое определение РАГ [74]. Согласно этому определению под РАГ подразумевалось состояние, когда у пациента сохранялось высокое АД ( $>140/90$  мм рт. ст. в общей популяции и  $>130/80$  мм рт. ст. у пациентов с СД и ХБП) несмотря на изменение образа жизни и прием трех или более антигипертензивных препаратов разных классов в максимальной или наивысшей переносимой дозировке, включая диуретик, либо ситуация, когда для достижения целевых значений АД пациент вынужден принимать четыре и более лекарственных средства. В качестве ведущих факторов риска развития резистентности к лекарственной терапии рассматривались ожирение, СОАС и пожилой возраст [75]. В свою очередь, в консенсусе АНА от 2007 г. АГ считали резистентной к антигипертензивной терапии в том случае, когда пациент принимал четыре и более антигипертензивных препарата вне зависимости от уровня АД [139].

В обновленных рекомендациях ESC от 2018 г. АГ рассматривается как резистентная, когда на фоне адекватной терапевтической стратегии не удается добиться контроля офисного САД и/или ДАД на уровне ниже 140 и 90 мм рт. ст. соответственно у пациентов с высокой приверженностью терапии, причем неоптимальный контроль АД подтвержден при помощи СМАД или домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД); у таких пациентов следует предварительно исключить псевдорезистентность и вторичные гипертензии. Лечение РАГ должно базироваться на адекватных мерах, направленных на изменение образа жизни и медикаментозной терапии, которая должна включать три и более антигипертензивных препарата, в том числе, диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов в ангиотензину (БРА) и блокатор кальциевых каналов (БКК) в оптимальных, либо максимальных переносимых дозировках. Выявление пациентов с истинной РАГ в клинической практике имеет важнейшее значение в связи с более высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений и смерти в данной популяции [16, 14, 74].

В 2015 г John J. Sim с коллегами сравнили риски развития ОКС, терминальной стадии ХБП, застойной ХСН, ишемического ОНМК и смерти от всех причин в популяции пациентов с истинной РАГ и медикаментозно контролируемой АГ (всего в исследование вошло 470386 человек). В свою очередь, пациенты с РАГ были разделены на две группы: в первой группе на фоне приема четырех и более препаратов АД удерживалось на уровне целевых значений, а во вторую группу вошли пациенты, у которых АД не поддавалось контролю, несмотря на прием трех и более антигипертензивных медикаментов. Наблюдение продолжалось 5 лет. В результате отметили статистически значимую связь между РАГ и смертностью от всех причин (ОР 1.06, 95%, доверительный интервал (ДИ) 1.03-1.08), ОКС (ОР 1.24, 95%, ДИ 1.20-1.28), ХСН (ОР 1.46, 95% ДИ 1.40-1.52), ишемическим ОНМК (ОР 1.14, 95%, ДИ 1.10-1.19) и развитием терминальной ХБП (ОР 1.32, 95% ДИ 1.27-1.37). При сравнении подгрупп было отмечено, что у людей с неконтролируемой РАГ риск развития терминальной ХБП и ОКС был на 25% и 23% соответственно

выше по сравнению с пациентами, с целевыми значениями АД на фоне приема четырех и более препаратов [53].

### **1.1.6 Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с висцеральным ожирением**

Как уже упоминалось выше, ВО является независимым фактором риска развития РАГ. Известно, что ВО не только значительно повышает риск развития АГ, но и ассоциировано с худшим медикаментозным контролем этого заболевания по сравнению с пациентами с без избытка жировой ткани в организме. В исследованиях неоднократно отмечалось, что лица с ожирением и АГ получают большее количество препаратов для достижения целевых значений АД по сравнению с пациентами с нормальным весом [7]. Рефрактерность к медикаментозной терапии при ожирении обусловлена множеством факторов, в том числе, патофизиологическими механизмами, общими для ВО и АГ, социальными и психологическими причинами, обуславливающими характерные особенности образа жизни пациентов с ожирением, взаимодействия с медицинскими работниками и приверженности терапии [30].

К сожалению, сегодня представлено очень мало исследований, изучавших связь РАГ и ВО, тем более ценна работа Holeski и коллег, которые в 2012 г. попытались оценить вклад ВО в развитие РАГ. В исследование первоначально включили 11625 пациентов первичного звена с ВО и АГ, плохо поддающейся контролю по мнению лечащего врача. Контроль АД осуществлялся на основании офисных и домашних измерений. Перед началом наблюдения пациенты, не соответствующие критериям исследования (беременность, вторичные гипертензии), а также те, кто сам признался в низкой приверженности лечению, были исключены из исследования, в результате финальное количество участников составило 5065 человек. В дальнейшем, после отсева «недолеченных» пациентов, (принимавших менее трех препаратов или неоптимальную многокомпонентную схему без диуретика) доля истинно резистентных к антигипертензивной терапии

участников составила 13,9%. Резистентность к терапии чаще наблюдалась у лиц с ИМТ превышающим 35 кг/м<sup>2</sup> (16,2% среди пациентов с ИМТ  $\geq 35$  и  $< 40$  кг/м<sup>2</sup> и 26,5% у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>). Также отмечено, что подгруппа с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> получала трехкомпонентную терапию чаще, чем пациенты с висцеральным ожирением и меньшей массой тела. Исследователи пришли к выводу, что висцеральное ожирение ассоциировано с РАГ независимо от таких факторов, как СД, курение, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ХСН и пятилетний стаж приема антигипертензивных препаратов. Основным ограничением этой работы было отсутствие контроля АД при помощи СМАД, так как в исследовании принимали участие пациенты первичного амбулаторного звена, что влияло на доступность методов диагностики [85].

Патофизиологические механизмы развития резистентности к лекарственным препаратам у пациентов с ВО до сих пор до конца не изучены, однако в исследованиях в качестве основных причин нарушенного ответа на медикаментозную терапию часто рассматриваются такие факторы, как снижение концентрации антигипертензивных препаратов в сыворотке крови (за счет увеличенного объема распределения), избыточное потребление поваренной соли, приводящее к увеличению объема циркулирующей жидкости и повышенная артериальная жесткость [4, 122].

В 2009 г. специалисты из клиники Шарите (г. Берлин, Германия) опубликовали результаты исследования GOOD (Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with Hypertension Disease), задачей которого было определение вклада того или иного компонента метаболического синдрома в развитие резистентности к антигипертензивной терапии. Показано, что самые высокие значения АД наблюдались у пациентов с наибольшим ИМТ, величиной ОТ, наиболее высоким уровнем триглицеридов и наименьшей концентрацией липопротеидов низкой плотности (ЛПВП) в сыворотке. В свою очередь, СД и нарушение толерантности к глюкозе не были достоверными предикторами развития РАГ [181].

Данные о распространенности РАГ в популяции пациентов с ожирением, в том числе, висцеральным, очень скудны. В 2004 г Bramlage и коллеги с целью

оценки распространенности АГ в популяции амбулаторных пациентов проанализировали медицинские карты 45125 людей, обратившихся в клиники по различным причинам. Было выявлено, что среди пациентов в нормальном ИМТ распространенность АГ, диагностированной на основании повышения АД >140/90 мм рт. ст. при офисном измерении или указании в карте на прием антигипертензивных препаратов, составила 34,3%, у людей с избыточным весом – 60,6%, у лиц с ожирением 1 степени – 72,9%, 2 степени – 77,1% и у пациентов с морбидным ожирением – 74,1%. Примечательно, что у лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) отношение шансов удовлетворительного контроля АД (< 140/90 мм рт. ст.) составило 0,8 (95% ДИ 0,7-0,9), у пациентов с ожирением 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>) – 0,6 (95% ДИ 0,6-0,7), в то время как у пациентов с ожирением 2 степени (ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>) – 0,5 (95% ДИ 0,4-0,6) [88].

Изучив представленную в международных базах литературу, удалось найти только одну работу, в которой приведена информация о распространенности РАГ в популяции пациентов с висцеральным ожирением. В 2012 г. польские исследователи, проанализировав выборку пациентов с АГ и ВО, пришли к выводу, что распространенность РАГ в популяции пациентов с ВО с ИМТ менее 35 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 1 степени) не отличается от таковой в общей популяции пациентов с РАГ, в то время как среди пациентов с ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> и выше (ожирение 2 степени) распространенность значительно увеличивалась, достигая максимума (26,5%) у людей с морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup>) [85]. Следует признать, что в большинстве эпидемиологических исследований, посвященных связи ожирения и РАГ, оценка АД также проводилась на основании офисных и/или домашних измерений без использования СМАД, которое достаточно сложно осуществить в условиях амбулаторной практики на большой выборке пациентов. В результате, в клинических исследованиях часто наблюдается переоценка распространенности РАГ.

### **1.1.7 Псевдорезистентность в популяции пациентов с артериальной гипертензией и среди лиц с висцеральным ожирением**

Феномен псевдорезистентности к медикаментозной терапии наблюдается популяции пациентов с АГ значительно чаще по сравнению с истинной РАГ. Самые частые причины псевдорезистентности к антигипертензивным препаратам – это «гипертония белого халата» (проявляющаяся в виде выраженного повышения АД при офисном измерении медицинскими работниками при нормальных значениях АД по результатам домашних измерений и СМАД), низкая приверженность антигипертензивной терапии, неоптимальные дозировки препаратов и нерациональные медикаментозные схемы, назначенные лечащим врачом, нарушения техники измерения АД, кальциноз плечевой артерии у пожилых пациентов, избыточное потребление поваренной соли, а также прием препаратов, повышающих АД [44].

Следует отметить, что среди пациентов с ВО особенно широко распространена проблема псевдорезистентности. Как и в общей популяции лиц с АГ в качестве ведущих факторов, обуславливающих рефрактерность к медикаментозному лечению выделяют назначение неоптимальной медикаментозной схемы, в том числе, отсутствие диуретиков, гипертензию «белого халата», а также использование неподходящей по размеру манжеты тонометра (обычно слишком маленькой, что приводит к завышенным значениям АД) [130].

Другая серьезная проблема для таких пациентов - низкая приверженность рекомендациям лечащего врача. В исследованиях неоднократно отмечалось, что недостаточная приверженность может оказаться камнем преткновения при попытках преодолеть рефрактерность к антигипертензивной терапии. Так, в исследованиях пациенты уже ко второму визиту демонстрировали заметное улучшение контроля артериального давления. Очевидно, что подобное наблюдение могло лишь частично объясняться оптимизацией схемы лекарственной терапии. Не менее значимую роль играло улучшение режима приема препаратов, возможно, вследствие повышения осведомленности пациентов

относительно своего заболевания и методов его контроля благодаря контакту с медицинскими работниками, вовлеченными в исследование, использованию различных раздаточных материалов, полученных в клинике [43].

По мнению специалистов низкая приверженность антигипертензивной терапии и мероприятиям по изменению образа жизни у пациентов с ожирением может быть обусловлена в том числе стигматизацией избыточного веса в обществе, в том числе, среди медицинских работников, а также психоэмоциональными расстройствами, часто имеющими место у таких пациентов, включая депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство и расстройства пищевого поведения [78].

## **1.2 Ожирение: диагностика и патофизиология**

### **1.2.1 Методы диагностики ожирения и его фенотипов**

Ожирение характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме (более 25% от массы тела у мужчин и более 33% у женщин). На протяжении многих десятилетий с целью классификации ожирения в клинической практике и исследованиях широко использовали простой и удобный инструмент - ИМТ - антропометрический показатель, который рассчитывается, как отношение веса (в кг) к квадрату роста (в м<sup>2</sup>). ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup> свидетельствует о недостатке веса, значения в диапазоне 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> соответствуют нормальному весу, 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточной массе тела, а диапазоны 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> и 40,0 и более кг/м<sup>2</sup> указывают на наличие ожирения первой, второй и третьей степени соответственно. Хотя ИМТ коррелирует с процентным содержанием жира в организме, данный параметр не отражает количество жировой ткани у конкретного человека и не учитывает разницу между эутопическим и эктопическим жиром, соотношение жировой и тощей массы, распределение жировой ткани между подкожным и висцеральным депо, половые, возрастные и этнические особенности людей. Следовательно, ИМТ не может использоваться как единственный достоверный диагностический инструмент для оценки ожирения,



так как он не обладает достаточной точностью в оценке ВО, а также не позволяет прогнозировать риски для здоровья, ассоциированные с избытком жировой массы, что уменьшает возможности для эффективного терапевтического вмешательства [41]. Однако в случаях, когда масса тела превосходит среднестатистические величины на 40-50% и значения ИМТ достигают  $40 \text{ кг/м}^2$  и более, следует говорить о развитии морбидного ожирения, состояния, крайне негативно влияющего на здоровье, качество жизни и ее продолжительность [116].

Достаточно точно можно диагностировать ожирение путем определения процентного содержания жира в организме при помощи биоимпедансометрии и двухэнергетической рентгенографической абсорбциометрии. Первый метод широко доступен в клинической практике и нередко используется в клинических исследованиях, второе исследование - более точное, однако менее доступное для массового применения [52].

С целью выявления признаков ВО - печеночного и почечного стеатоза, а также оценки количества эпикардального жира, в клинической практике используются ультразвуковые методики, доступные, неинвазивные, безопасные и недорогие исследования, широко применяемые в рутинной практике [31].

В свою очередь, магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяют максимально точно дифференцировать подкожное и висцеральные жировые депо, в том числе визуализировать жир в полости эпикарда, почечной капсуле, печени, периваскулярные и внутримышечные отложения, последний метод является золотым стандартом оценки количества жировой ткани в организме [44].

Поскольку доступность в реальной практике МСКТ, МРТ и двухэнергетической рентгенографической абсорбциометрии с целью визуализации эктопической жировой ткани ограничена (в силу высокой стоимости, трудоемкости и ряда других причин), для диагностики висцерального ожирения клиницисты нередко используют суррогатные антропометрические показатели (изолированные или в сочетании с лабораторными тестами). Наиболее информативным антропометрическим маркером висцерального ожирения считается окружность

талии (ОТ), этот критерий более точно коррелирует с количеством висцерального жира в организме по сравнению с соотношением окружности талии к окружности бедер [58].

В крупном исследовании INSPIRE ME IAA при помощи компьютерной томографии продемонстрировали, что увеличение ОТ на каждую единицу ИМТ ассоциировано с увеличением количества висцеральной жировой клетчатки. Поскольку избыток висцерального жира нередко сосуществует с печеночным стеатозом, сочетание увеличения ОТ с гипертриглицеридемией значительно повышает вероятность ВО до 80% [169]. Так называемую «гипертриглицеридемическую талию» можно рекомендовать как простой инструмент скрининга на наличие висцерального и эктопического ожирения.

В США большинство врачей и исследователей рассматривают в качестве предиктора ВО единый верхний порог ОТ для взрослых: 102 см для мужчин и 88 см для женщин независимо от ИМТ [92]. В Российской Федерации критерием ВО является увеличение  $ОТ \geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин [17].

### **1.2.2 Особенности висцеральной жировой ткани и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений**

В исследованиях многократно демонстрировалось, что уровень кардиометаболических рисков зависит от характера распределения жировой ткани в организме и максимально выражен при фенотипе ВО, когда жировая ткань располагается преимущественно в брюшной полости, в печени, а также в полости перикарда, периваскулярно, и под почечной капсулой. Известно, что подкожно-жировая клетчатка и висцеральный жир имеют принципиально разные функциональные свойства и метаболические характеристики. Так, жировая ткань, располагающаяся подкожно, метаболически нейтральна, в свою очередь, избыток висцеральной жировой ткани тесно связан с развитием метаболических нарушений и ССЗ. Таким образом, ВО — это состояние, характеризующееся нарушением нейрогуморального баланса в организме, и ассоциировано с развитием

дислипидемии, гипoadипокинемии, инсулинорезистентности и дефицитом натрийуретических пептидов [92].

Висцеральные адипоциты обладают высокой нейрогуморальной активностью, вырабатывая несколько сотен веществ, участвующих в различных метаболических процессах, в том числе, в регуляции АД, развитии атеросклероза и хронического воспаления. На клетках висцеральной жировой ткани сконцентрировано большое количество  $\beta$ -адренорецепторов, а также рецепторов к стероидным гормонам, в то время как количество  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину снижено по сравнению с адипоцитами подкожно-жировой клетчатки. Такие особенности обуславливают высокую способность висцеральной жировой ткани к липолизу, что влечет за собой повышенное высвобождение свободных жирных кислот в кровоток. Избыток свободных жирных кислот приводит к липотоксическому повреждению клеток и тканей, а также к развитию инсулинорезистентности за счет уменьшения связывания инсулина клетками печени. Факторы, влияющие на перераспределение жировых отложений в висцеральное или подкожное депо в организме не до конца изучены. Предполагают, что определенное значение имеет генетическая предрасположенность, возраст, пол, раса, питание, физическая активность, нейроэндокринные нарушения [102, 141].

Так, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что за перераспределение жировой ткани в висцеральные компартменты частично ответственны те же генетические факторы, которые обуславливают повышение уровня АД у лиц с ожирением (например, гены, кодирующие фактор некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\beta_3$ -адренергический рецептор,  $\beta_3$ -субъединицу G-белка) [79]. Namet P. et al в 2005 г провели исследование, в которое включили 120 семей с ранним началом АГ. Анализ генома первой хромосомы выявил кластер перекрытия участков количественных признаков для следующих параметров: ИМТ, плазменная концентрация инсулина и лептина натощак и ДАД [72]. Также на перераспределение жировой ткани в висцеральные пространства и повышение АД

может влиять ряд экзогенных факторов, таких как злоупотребление алкоголем, курение, манифестация ожирения в раннем детстве, дислипидемии.

### **1.2.3 Метаболический синдром: определение и значение**

Многолетнее изучение абдоминального и, в частности, ВО и его связи с развитием ССЗ атеросклеротического генеза и СД привело к появлению концепции метаболического синдрома (МС), данный термин широко применяется с целью фенотипирования пациентов, однако не является самостоятельным диагнозом.

Под МС подразумевают сочетание взаимосвязанных кардиометаболических факторов риска, ассоциированных с повышенным риском развития СД, ССЗ и смерти от всех причин. По данным NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) за 2013-2014 гг. не менее чем у 23% населения США имеется метаболический синдром, а в популяции людей старше 40 лет распространенность МС достигает 40% [125].

Впервые понятие МС было сформулировано ВОЗ в 1998 г. Данный термин объединял такие патологии, как ожирение, дислипидемию, АГ и инсулинорезистентность, причем последний компонент рассматривался в качестве ключевого. Интересно, что в первом определении в качестве одного из критериев синдрома указывалась микроальбуминурия. В 1999 г. Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (EGIR) несколько изменила определение ВОЗ, исключив микроальбуминурию из диагностических критериев. Резистентность к инсулину продолжала занимать центральное место в патофизиологии синдрома. В дальнейшем определение МС неоднократно пересматривалось и дополнялось, в том числе, Американской ассоциацией клинических эндокринологов (в 2001-2002 гг.), АНА в 2003 г, Национальной американской ассоциацией сердца, легких и крови, Международной диабетической организацией (IDF) в 2005 г. В пересмотре IDF в качестве необходимого диагностического критерия авторы рассматривали абдоминальное ожирение, а не инсулинорезистентность, этот факт неоднократно подвергался критике различными научными сообществами. На сегодня наиболее

широко используется определение МС, предложенное научной группой по лечению взрослых пациентов в рамках Национальной образовательной программы по изучению холестерина (NCEP АТР III), пересмотр от 2005 г. Согласно этому определению для подтверждения синдрома необходимо наличие абдоминального ожирения (диагностированного на основании величины ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин) в сочетании с двумя и более следующими признаками: повышением концентрации триглицеридов в сыворотке крови  $> 1,7$  ммоль/л; снижением концентрации ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л; уровнем гликемии натощак  $> 5,6$  ммоль/л, либо СД 2 типа в анамнезе; величиной АД  $> 130/85$  мм рт. ст. [86].

Основная роль концепции МС в практике врача – это рутинная клиническая оценка пациентов со сходными патофизиологическими нарушениями, ассоциированными с высоким риском развития СД 2 типа и ССЗ. Однако, следует понимать, что МС не может использоваться для полноценной стратификации рисков, так как не учитывает такие важные факторы, используемые при прогнозировании кардиометаболических рисков, как семейный анамнез диабета (один из наиболее мощных факторов риска развития СД 2 типа), а также пол, возраст, уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), курение, используемые, в частности, в шкале SCORE и Фрамингемской шкале риска. Тем не менее, синдромальный подход может помочь клиницистам лучше понимать общие патофизиологические процессы и на их основе оптимизировать профилактические и терапевтические вмешательства. Например, дислипидемия, являющаяся одним из ключевых факторов развития атеросклеротического поражения сосудов, часто обусловлена инсулинорезистентностью и ВО, в свою очередь, эндотелиальная дисфункция, второй важнейший компонент атерогенеза, также тесно связана с инсулинорезистентностью, дисбалансом адипокинов и высокой сывороточной концентрацией свободных жирных кислот, высвобождающихся из висцеральной жировой ткани, к тому же эндотелиальная дисфункция – важнейший патофизиологический механизм развития АГ. В свою очередь, снижение массы тела у пациентов с МС может привести к улучшению

сразу нескольких параметров кардиометаболического здоровья: снижению АД, нормализации гликемического и липидного профилей [91, 122, 156].

#### 1.2.4 Метаболически здоровое и нездоровое ожирение

Как уже упоминалось, ИМТ и количество жировой ткани в организме далеко не всегда напрямую коррелируют с уровнем кардиометаболических рисков у конкретного пациента. Так, среди людей с ожирением условно выделяют подгруппу лиц, у которых, несмотря на избыток жировых отложений в течение многих лет отсутствуют признаки инсулинорезистентности и дислипидемии, низкая сывороточная концентрация маркеров воспаления, высокий уровень адипонектина и нормальные показатели АД. На основании ряда работ и наблюдений, выполненных за прошедшие два десятилетия врачи выдвинули гипотезу о существовании фенотипа метаболически здорового ожирения (МЗО), не несущего угрозы здоровью и жизни человека. [42]

По данным исследований распространенность МЗО в популяции тучных людей сильно варьируется, от 6 до 60% (в среднем – 10-30%) и зависит от конкретных критериев метаболического здоровья, которые использовались в том или ином исследовании, а также от таких характеристик изучаемой выборки, как пол, возраст, диапазон величины ИМТ участников, этническая принадлежность и исходного уровня кардиометаболических рисков. Однако можно утверждать, что МЗО чаще встречается у женщин до наступления менопаузы, у относительно молодых лиц с ИМТ  $< 35 \text{ кг/м}^2$ , у лиц с подкожным распределением избыточных жировых отложений, у физически активных людей, у лиц европейской расы, у людей с преимущественным распределением избытка жировой ткани в нижней половине тела (ноги и ягодицы) [150]. Хотя стандартизированное определение МЗО до сих пор отсутствует, в большинстве работ данный феномен обсуждается в случаях, когда у человека с ИМТ выше  $30 \text{ кг/м}^2$  отсутствуют компоненты метаболического синдрома, либо имеется не более двух из пяти его составляющих [42].

Существует несколько теорий, объясняющих патогенетические различия между МЗО и ожирением, сопровождающимся метаболическими нарушениями, и, в первую очередь, это дисбаланс между процессами адипогенеза и липогенеза. Так, известно, что жировая ткань имеет ограниченные возможности к накоплению поступающих энергетических субстратов, и, когда лимит исчерпан, дальнейшее пополнение жировых запасов может происходить при условии либо увеличения количества жировых клеток путем деления клеток-предшественников адипоцитов (гиперплазии), это оптимальный путь, либо посредством гипертрофии жировых клеток - патологического увеличения их объема. Известно, что адипоциты подкожно-жировой клетчатки дольше сохраняют способность к делению по сравнению с висцеральными жировыми клетками [109]. В случаях, когда жировые клетки имеют генетически обусловленный ограниченный потенциал деления, при продолжении поступления питательных субстратов извне, адипоциты продолжают увеличиваться в объеме и, как только достигают некой пороговой емкости, что происходит в условиях гипоксии вследствие недостаточной васкуляризации, клетки начинают вырабатывать липотоксичные продукты и медиаторы воспаления, потенцируя развитие хронического неинфекционного вялотекущего воспаления в висцеральной жировой ткани, а также теряют восприимчивость к инсулину. В исследованиях демонстрировали, что средний размер адипоцитов у людей с МЗО меньше, чем у пациентов с ожирением с метаболическими нарушениями, к тому же они имеют большую потенциальную способность к гиперплазии.

Высокий уровень адипонектина – другая характерная особенность людей с МЗО. Адипонектин – полипептид, синтезируемый преимущественно висцеральными адипоцитами. Это вещество принимает активное участие в метаболизме углеводов и жиров, а также обладает антиатерогенным, противовоспалительным, антитромботическим, противодиабетическим и кардиопротективным действием. Низкий уровень адипонектина ассоциирован с развитием инсулинорезистентности, МС и ССЗ [100].

Вероятно, развитие конкретного метаболического фенотипа при ожирении имеет также генетические предпосылки. По результатам геномных ассоциативных

исследований были выявлены генетические варианты, связанные с благоприятными метаболическими характеристиками у лиц с ожирением. Лучшее понимание генетических аспектов МЗО, вероятно, позволит по-новому взглянуть на механизмы, ответственные за развитие метаболических нарушений [160].

Другая перспективная область исследований – изучение связи микробиоты кишечника с метаболическим здоровьем. Влияние микробиоты на метаболическое здоровье может быть обусловлено ее составом и разнообразием, а также состоятельностью кишечного барьера, предотвращающего проникновение бактериальных продуктов в кровеносное русло. Можно предположить, что кишечная микробиота в дальнейшем станет мишенью для исследования новых методов лечения ожирения [163].

Однако, на основании результатов долгосрочных наблюдений в настоящий момент исследователи склоняются к мнению, что МЗО, скорее всего, представляет транзитное состояние, постепенно трансформирующееся в патологическое ожирение на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину. Риск подобной трансформации значительно выше у лиц пожилого возраста с более высоким ИМТ, низкой физической активностью, курением и продолжающейся прибавкой веса. Так в исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) было продемонстрировано, что у 50% людей с МЗО в течение 12 лет наблюдения развились метаболические нарушения [114]. Эти данные коррелируют с метаанализом 12 исследований, включившем в общей сложности 5900 пациентов, в котором было показано, что в течение 3-10 лет почти у всех наблюдаемых с исходно диагностированным МЗО был выявлен хотя бы один критерий МС [164]. Также в исследованиях неоднократно демонстрировалось, что риски развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений (ОКС, церебро-вазкулярной болезни, СД 2 типа, ХСН) в популяции людей с МЗО хотя и ниже, чем среди пациентов с патологическим ожирением, но все же превосходят уровень рисков метаболически здоровых людей с нормальным весом [150]. Таким образом, МЗО не может рассматриваться как абсолютно доброкачественное состояние, людям с



МЗО следует рекомендовать профессиональное консультирование по поводу снижения массы тела.

### **1.3 Патофизиологическая взаимосвязь висцерального ожирения и артериальной гипертензии, в том числе, резистентной к антигипертензивной терапии**

Патофизиологические механизмы развития АГ, ассоциированной с ВО, сложны, взаимозависимы и не до конца изучены. Не вызывает сомнений, что важнейшую роль в патогенезе играет усиление симпатической влияний, реализуемое на фоне дисбаланса нейрогуморальной регуляции, в том числе, гиперинсулинемии и гиперлептинемии, что, в свою очередь, ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе, к усилению синтеза альдостерона [79]. Другими важными патогенетическими предпосылками для стойкого повышения АД при ожирении представляются увеличение сердечного выброса, повышение реабсорбции натрия почками и снижение натрийуреза, связанное со снижением концентрации предсердного натрийуретического пептида, перераспределение внутрипочечного кровотока, синтез ангиотензиногена висцеральными адипоцитами, дыхательные нарушения, а также эндотелиальная дисфункция, обусловленная повышением концентрации свободных жирных кислот и адипокинов [122].

#### **1.3.1 Повышение активности симпатической нервной системы и нейрогуморальный дисбаланс**

В исследованиях неоднократно отмечалось, что даже в тех случаях, когда ВО не сопровождается развитием АГ, у таких пациентов отмечается выраженное повышение активности симпатической нервной системы (СНС) [3]. Эти наблюдения подтверждались путем измерения скорости распространения норэпинефрина в плазме (метод, более точно отражающий активность

симпатической нервной системы по сравнению с рутинным измерением сывороточной концентрации норэпинефринов) и прямой регистрации импульсации почечного нерва. Интересно, что в случаях сочетания в анамнезе обеих патологий - АГ и ВО исследователи отмечали более интенсивную симпатическую активность по сравнению с пациентами с единственным заболеванием. Следует также отметить, что у пациентов с ВО повышение симпатической импульсации более выражено, чем у людей с избытком подкожно-жировой клетчатки, более того, была выявлена прямая корреляция между степенью симпатической активности и ОТ, а также отношением окружности талии к бедрам [122].

Различные дыхательные нарушения, в том числе хроническая преходящая гипоксия и СОАС, нередко наблюдаемые у пациентов с ожирением, также способствуют развитию гиперadreнергического статуса путем вовлечения кардиопульмональных рецепторов и хеморецепторов в рефлексогенных областях дыхательных путей и ЦНС [156].

Исследователи продолжают активно изучать механизмы повышения нейрогуморальной активности у людей с висцеральным ожирением. Так, например, в исследованиях на животных, было показано, что сигнальные молекулы, синтезируемые в висцеральной жировой ткани, и, в первую очередь, лептин, могут увеличивать активность симпатической нервной системы через гипоталамический отдел меланокортиновой системы [112]. В исследованиях показано, что у людей с ожирением, обусловленным генетической недостаточностью рецептора меланокортина-4 (мутация в гене MC4R) отмечается снижение экскреции норадреналина с мочой, в данной популяции риск развития АГ значительно ниже по сравнению с людьми с алиментарным ожирением без описанной мутации [11]. Лептин — это полипептидная субстанция, которая продуцируется в адипоцитах и затем секретируется в плазму; основная его роль заключается в регуляции энергетического обмена, в том числе, путем подавления аппетита. Наравне с инсулином, лептин повышает симпатическую импульсацию. Известно, что генетически обусловленный дефицит лептина вызывает тяжелое моногенное

ожирение у животных и людей, сопровождающееся снижением симпатической активности, в свою очередь, у большинства людей с алиментарным ожирением уровень лептина повышен. В исследованиях показано, что у животных на фоне введения лептина наблюдалось повышение АД [120].

Гиперинсулинемия, сопутствующая ВО, также вызывает усиление симпатической импульсации и стимуляцию центральной нервной системы (ЦНС), что подтверждается исследованиями, демонстрирующими одновременное снижение АД и активности СНС при снижении плазменной концентрации инсулина на фоне низкокалорийной диеты у пациентов с абдоминальным ожирением. Развитие симпатикотонии, обусловленное как гиперлептинемией, так и гиперинсулинемией, можно рассматривать как защитный механизм, направленный на стабилизацию энергетического баланса путем стимуляции термогенеза. Инсулин также оказывает непосредственное воздействие на почки, стимулируя задержку натрия [36].

На фоне повышения симпатической импульсации наблюдается гиперактивизация РААС, обусловленная стимуляцией выработки ренина почками, что, в свою очередь, приводит к увеличению синтеза ангиотензина II. Определенный вклад вносит и автономная продукция ангиотензиногена адипоцитами висцеральной жировой ткани [173].

### **1.3.2 Гиперальдостеронизм**

Повышение синтеза альдостерона вне связи с активностью ренина – другой важнейший фактор, обуславливающий развитие стойкой АГ, плохо поддающейся медикаментозному контролю у пациентов с ВО. В исследованиях продемонстрировано, что у лиц с ВО и РАГ увеличена концентрация альдостерона в плазме и его экскреция с мочой по сравнению с людьми без ожирения, на основании этого факта высказывались идеи, что повышение концентрации альдостерона следует рассматривать как один из маркеров метаболического синдрома [30]. Следует отметить, что уровень альдостерона у пациентов с АГ на

фоне ВО никогда не достигает пороговых величин, характерных для первичного гиперальдостеронизма [170].

Избыточная продукция альдостерона нередко наблюдается при СОАС, данное состояние часто сопутствует ожирению. Повышение концентрации альдостерона при СОАС может объясняться усилением почечной симпатической импульсации на фоне хронической гипоксии, что ведет к стимуляции высвобождения ренина и гиперпродукции ангиотензина, ведущего стимулятора секреции альдостерона. С другой стороны, повторяющееся стрессорное воздействие на дыхательные пути, связанное с хронической обструкцией, наблюдаемой при СОАС, приводит к избыточной продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), который наряду с ангиотензином является стимулятором синтеза альдостерона [28]. Следует отметить, что степень повышения сывороточной концентрации альдостерона напрямую коррелирует с тяжестью СОАС у пациентов с РАГ. Также в исследованиях демонстрировали, что в результате ряда биохимических процессов с участием альдостерона, выделяются активные формы кислорода, которые, в свою очередь, окисляют свободные жирные кислоты до производных, которые могут увеличивать секрецию альдостерона, формируя, таким образом, порочный круг, разорвать который можно только путем назначения антагонистов альдостерона, СРАР-терапии и снижения веса [142].

Следует отметить, что повышение концентрации альдостерона нередко наблюдается и у пациентов с ожирением и АГ и в отсутствие СОАС. Данный феномен связывают с автономной продукцией ангиотензиногена, являющегося субстратом для ренина, висцеральными адипоцитами. На фоне высокой концентрации ангиотензиногена увеличивается активность ренина плазмы и, соответственно, образование ангиотензина, однако в последних исследованиях было показано, что при сочетании ВО и АГ сывороточная концентрация альдостерона значительно выше, чем могло бы прогнозироваться лишь на основании степени активности ренина в плазме.

Связь гиперальдостеронизма с ВО наиболее очевидно демонстрируется на фоне назначения пациентам диеты с повышенным содержанием натрия. Такая

диета подавляет активность ренина плазмы и, следовательно, приводит к снижению концентрации альдостерона, однако в исследованиях показано, что остаточная концентрация альдостерона у таких пациентов оставалась относительно высокой и коррелировала со степенью ожирения, а не с уровнем ренина, ангиотензина и калия. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ожирением имеются дополнительные стимуляторы продукции альдостерона кроме ангиотензина, АКТГ или калия [15].

Известно, что в висцеральных адипоцитах наблюдается значительно большая скорость гидролиза триглицеридов по сравнению с ПЖК, к тому же венозная кровь, несущая свободные жирные кислоты из висцеральной жировой ткани, максимально быстро попадает через воротную вену непосредственно в печень, в то время как кровь из подкожных жировых депо сперва попадает через полые вены в правые камеры сердца и легочную артерию, а только затем – в системный кровоток. Таким образом, можно предположить, что при увеличении висцеральных жировых запасов печень подвергается воздействию более высоких концентраций неэтерифицированных жирных кислот, которые содержатся в крови, поступающей из воротной вены [80]. В исследованиях на крысах было продемонстрировано, что продукты окисления линолевой кислоты в печени стимулируют секрецию альдостерона изолированными клетками надпочечников [72].

Исследователи неоднократно демонстрировали повышение уровня альдостерона у лиц с МС. Так, еще в 1995 г. в исследовании медицинского факультета университета штата Висконсин (США) было показано, что у пациентов с критериями МС выраженность гипотензивного ответа на спиронолактон была обратно пропорциональна сывороточной концентрации ЛПВП [80]. Vogt и коллеги продемонстрировали, что у пациентов с СД 2 типа и АГ в анамнезе лучший ответ на лечение спиронолактоном, чем у людей без диабета. Таким образом, исследователи рассматривают альдостерон как связующее звено между МС и АГ [170].

## **1.4 Принципы лечения артериальной гипертензии, в том числе, резистентной к медикаментозной терапии, у пациентов с висцеральным ожирением**

Основная цель лечения пациентов с ВО и АГ, в том числе, резистентной к медикаментозной терапии – это снижение сердечно-сосудистых и метаболических рисков. Принимая во внимание общие патогенетические механизмы развития обеих патологий, совершенно очевидно, что лечение должно быть комплексным, максимально широко охватывающим все звенья патогенеза МС.

### **1.4.1 Немедикаментозные методы лечения**

#### **1.4.1.1 Снижение веса на фоне диетического вмешательства и эффекты ограничения поваренной соли в рационе**

В исследованиях многократно продемонстрированы значительные положительные эффекты модификации образа жизни на величину артериального давления. Ключевую роль играет снижение массы тела за счет коррекции рациона питания, уменьшение потребления соли, повышение физической активности, ограничение употребления алкоголя, а также изменение поведения и привычек.

В рекомендациях ESC по ведению АГ от 2018 г авторы подчеркивают, что снижение или стабилизация массы тела не только способствует нормализации АД, но и приводит к повышению эффективности антигипертензивной терапии [74].

Aucott et al. в систематическом обзоре в 2005 г показали, что потеря каждых 10 кг веса ассоциируется со снижением САД на 6 мм рт. ст. [70]. В свою очередь, в результатах мета-анализа Neter et al. в 2003 г отметили, что уменьшение массы тела в среднем на 5,1 кг на фоне ограничения калорийности рациона питания и увеличения физической активности ведет к снижению САД в среднем на 4,4 мм рт. ст. и ДАД на 3,6 мм рт. ст. соответственно [93].

К сожалению, на сегодня недостаточно исследований, в которых бы изучали патогенетические аспекты влияния снижения веса на АД. В отдельных работах демонстрировали, что уменьшение количества висцерального жира ведет к регрессии хронического воспалительного процесса в жировой ткани, снижению сывороточной концентрации свободных жирных кислот, что положительно влияет на эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность [40]. В свою очередь, снижение концентрации инсулина ассоциировано с уменьшением системной вазоконстрикции [172]. Также на фоне снижения веса отмечали уменьшение продукции лептина и увеличение концентрации адипонектина в плазме, уменьшение жесткости артерий и левого желудочка [100].

Уменьшение количества периваскулярной жировой клетчатки, в частности, после бариатрического вмешательства, приводит к уменьшению вазоконстрикции [56]. Снижение количества эктопического жира, располагающегося в почечном синусе, приводит к усилению натрийуреза и снижению симпатической активности, что также способствует снижению АД [138].

В исследованиях демонстрировали, что при снижении веса на фоне диеты и повышения физической активности наблюдается стабилизация активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уменьшение симпатической импульсации, что, в свою очередь, отражается на уровне артериального давления [82, 64, 51, 60]. Так, в небольшом исследовании Мельбурнского университета (Австралия) в 2010 г исследователи показали, что диетическое вмешательство, как само по себе, так и в сочетании с физическими упражнениями способствует значительному снижению САД, в первую очередь, за счет снижения активности СНС [156].

Chirinos et al. оценили эффекты снижения массы тела и СРАР-терапии на величину АД у пациентов с ожирением, АГ и СОАС. В группе сочетанного вмешательства (диета с ограничением калорийности и СРАР-терапия) у пациентов достигнуто максимальное снижение САД (на 14,1 мм рт. ст.). Также сочетанное воздействие привело к снижению концентрации С-реактивного белка и триглицеридов и уменьшению инсулинорезистентности. В группе, в которой

проводили только СРАР-терапию в отсутствие мероприятий, направленных на снижение массы тела положительной динамики лабораторных показателей отмечено не было. Однако, следует признать, в исследовании оценивали только краткосрочные результаты в течение 24 недель [138].

Исследователи Мичиганского университета (США) в течение двух лет наблюдали пациентов с ожирением и АГ в рамках интенсивной программы коррекции поведения и привычек с целью снижения веса. В исследовании было показано, что степень уменьшения массы тела коррелирует с величиной снижения систолического АД как при шестимесечном, так и при двухлетнем наблюдении [90].

Rocha-Goldberg et al. изучали влияние поведенческого вмешательства, адаптированное к конкретной этнической культуре на массу тела и уровень АД пациентов. Коррекцию пищевого рациона осуществляли на основе диеты DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension) - плана питания, разработанного в конце 90х годов XX века ведущими кардиологами и диетологами национальных институтов здоровья США, этот рацион широко используется в настоящий момент в лечебных целях во всем мире. Данная диета, богатая фруктами, овощами и обезжиренными молочными продуктами, с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина способствует снижению как САД, так и ДАД [12, 8]. Также в рамках исследования было проведено 6 еженедельных образовательных занятий. В результате у пациентов отмечали не только уменьшение массы тела, но и значительное снижение показателей САД: так через 6 недель вес снизился на  $0,7 \pm 1,5$  кг, ИМТ - на  $0,3 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>, а САД снизилось в среднем на  $-10,4 \pm 10,6$  мм рт. ст. Примечательно, что к концу исследования участники исследования также увеличили физическую активность на 40 минут в неделю. [87].

Другой важнейший инструмент, оказывающий выраженное положительное влияние на контроль АД независимо от других факторов – это ограничение поваренной соли в рационе. В 2017 г. в университете Джона Хопкинса (Мериленд, США) провели исследование, в котором сравнивали влияние диеты DASH и DASH-Sodium (модификация диеты DASH с пониженным содержанием натрия) на



АД у пациентов в высоком нормальном АД и артериальной гипертензией 1 степени. У пациентов, придерживающихся диеты DASH-Sodium отметили наиболее выраженное снижение АД, причем как у пациентов с высоким нормальным АД, так и у лиц с артериальной гипертензией 1 степени, однако у пациентов с САД выше 150 мм рт. ст. диета приводила к большему снижению показателей АД [67].

К сожалению, приходится признавать, что для пациентов с морбидным ожирением мероприятия по модификации образа жизни зачастую имеют достаточно кратковременный эффект, а в долгосрочной перспективе у пациентов вновь наблюдаются нецелевые показатели АД [39].

#### **1.4.1.2 Влияние бариатрической хирургии**

Анализируя результаты крупных исследований, проведенных на протяжении последних нескольких десятков лет, следует признать, что по сравнению с немедикаментозными мероприятиями по модификации образа жизни, нацеленными на снижение веса (диета, повышение физической активности и коррекция неоптимальных привычек), бариатрическая хирургия дает значительно более выраженные стойкие положительные результаты, и приводит не только к долгосрочному значительному уменьшению массы тела, но также ассоциирована со снижением уровня кардиометаболических рисков, в частности, со стойким снижением уровня АД. Другие значимые эффекты бариатрических операций – это снижение смертности от всех причин, заболеваемости сахарным диабетом 2 типа, а также частоты развития сердечно-сосудистых катастроф и ряда онкологических заболеваний. В итальянском исследовании в 2014 г было показано, что через шесть месяцев после вертикальной рукавной гастрэктомии у пациентов наблюдалось значительное снижение ИМТ ( $9,1 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>), САД ( $-10,2 \pm 4,5$  мм рт. ст.), ЧСС ( $-11,0 \pm 2,4$  уд/мин), уровня лептина в плазме ( $-53,6 \pm 8,8$  мкг/л), а также снижение активности СНС. Положительные эффекты сохранялись и спустя 12 месяцев после проведенного лечения [99].

В крупном европейском метаанализе 39 исследований, результаты которого были опубликованы в 2022 г, было показано, что бариатрические вмешательства ассоциированы со снижением смертности как от всех причин (ОР 0,55; 95% ДО 0,49-0,62,  $p$  0,001 по сравнению с группой контроля), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,59; 95% ДО 0,79-0,73,  $p$  0,001). Также бариатрическая хирургия ассоциирована со снижением заболеваемости ХСН (ОР 0,5; 95% ДО 0,38-0,66,  $p$  0,001), ИМ (ОР 0,58; 95% ДО 0,43-0,76,  $p$  0,001) и ОНМК (ОР 0,64; 95% ДО 0,53-0,77,  $p$  0,001). В свою очередь, статистически значимой связи между бариатрическими операциями и заболеваемостью ФП выявлено не было [38].

Исследователи неоднократно задавались вопросом, какие бариатрические процедуры оказывают наибольший положительный эффект на АД и сердечно-сосудистые риски. В шведском исследовании 2013 г. было показано, что спустя десять лет после бариатрической операции максимальное снижение веса и сопутствующее снижение АД наблюдалось в группе пациентов, перенесших операцию по наложению обходного желудочного анастомоза, в то время, как у пациентов, подвергшихся ограничительным процедурам (бандажирование желудка и вертикальная ленточная гастропластика) описанные положительные эффекты были выражены меньше [151].

В свою очередь, при сравнении в Кокрановском обзоре таких операций, как шунтирование желудка по Ру и дуоденоеюнальное шунтирование с рукавной резекцией желудка отмечено, что все процедуры приводили к значительному снижению АД и статистически значимых различий по влиянию на уровень АД между тем или иным хирургическим вмешательством отмечено не было [169].

По результатам крупного систематического обзора Института сердца и сосудов г. Кливленда (США), в котором оценивали влияние бариатрической хирургии на сердечно-сосудистые риски, при эхокардиографическом исследовании отмечали уменьшение гипертрофии левого желудочка и улучшение диастолической функции.

Помимо уменьшения массы тела и снижения АД, у пациентов, перенесших бариатрические операции, наблюдается значительное снижение плазменной

концентрации вазоконстрикторов и повышение концентрации натрийуретического пептида.

Согласно критериям, разработанным консенсусной группой национальных институтов здоровья США NIH (National Institutes of Health), претендентами на бариатрическое хирургическое лечение являются пациенты с ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup> или при ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> в сочетании с сопутствующими заболеваниями, обуславливающими высокие кардио-метаболические риски (СД 2 типа, артериальная гипертензия, СОАС, тяжелая дислипидемия).

Бариатрическое вмешательство также может быть рассмотрено при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа с ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>, у которых гликемия не поддается контролю, несмотря на оптимальный образ жизни (соблюдение рекомендованной диеты и регулярная физическая активность) и медикаментозную терапию [175].

Не следует забывать о возможных пери- и послеоперационных рисках, ассоциированных с бариатрическими вмешательствами. Относительно частые осложнения бариатрической хирургии — это тромбоз верхней брыжеечной вены, острое повреждение почек, развитие синдрома мальабсорбции, рефрактерной гипогликемии и остеопороза. Тем не менее, вероятность неблагоприятных событий достаточно низка.

Так, периоперационные риски смерти, ассоциированные с бариатрическими процедурами, не превышают 0,2%, в свою очередь, при анализе долгосрочных результатов бариатрических вмешательств в исследованиях многократно демонстрировалось значительное снижение сердечно-сосудистых рисков и риска смерти от всех причин [147].

### **1.4.2 Медикаментозная терапия артериальной гипертензии, в том числе резистентной у пациентов с ожирением**

Следует признать, что подавляющему большинству пациентов с ожирением и АГ для устойчивого контроля АД необходима постоянная медикаментозная терапия.

К сожалению, в современных международных клинических руководствах отсутствуют специфические рекомендации по оптимизации антигипертензивной терапии, в том числе, резистентной к медикаментозной терапии в популяции пациентов с ожирением в связи с отсутствием крупных исследований, в которых бы изучалась данная проблема. Однако, учитывая, что значительное число пациентов с АГ имеют лишний вес или ожирение, представляется возможным экстраполировать на эту выборку данные, полученные в крупных исследованиях в твердыми конечными точками [11]. При подборе схемы антигипертензивной терапии пациенту с избыточным весом важно учитывать такие моменты, как особенности патогенеза АГ при ожирении, уровень кардио-метаболических рисков, признаки повреждения органов-мишеней и перенесенные в прошлом сердечно-сосудистые катастрофы [58].

Принимая во внимание ведущую роль повышения нейрогуморальной активности, снижения натрийуреза и перегрузку объемом в развитии АГ у пациентов с ожирением, в качестве препаратов первой линии традиционно рассматриваются ингибиторы РААС, часто в комбинации с диуретиками или дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) [20]. Следует отметить, что на фоне приема ИАПФ, БРА, а также статинов наблюдается повышение сывороточной концентрации адипонектина, что особенно благоприятно для пациентов с высокими сердечно-сосудистыми рисками. При назначении антигипертензивной терапии пациентам с ожирением следует учитывать как положительные кардиопротективные, так и возможные отрицательные метаболические эффекты препаратов.

### 1.4.2.1 Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Повышение активности РААС у пациентов с АГ и ВО обусловлено усилением влияний СНС, в том числе за счет импульсации почечного симпатического нерва. Как уже отмечалось выше, активность РААС может увеличиваться и за счет автономных компонентов РААС, локализованных в жировой ткани, в частности, за счет синтеза ангиотензиногена адипоцитами висцеральной жировой ткани. В исследованиях также демонстрировали, что тканевой ангиотензин II принимает непосредственное участие в метаболизме липидов и углеводов [166]. Учитывая избыточную продукцию ренина и ангиотензина у пациентов с ВО, ингибиторы РААС (ИАПФ и БРА) могут обеспечивать выраженные положительные эффекты в данной популяции. Прием препаратов этих классов ассоциирован со снижением заболеваемости СД 2 типа, также они обладают нефропротективными свойствами, что особенно важно для пациентов с уже диагностированным СД [96]. Длительный прием БРА и ИАПФ не коррелирует с набором веса и развитием инсулинорезистентности.

Одним из современных высокоэффективных БРА, обладающих выраженными благоприятными кардиометаболическими эффектами, является телмисартан - первый представитель сартанов второго поколения [4]. Молекула телмисартана отличается максимальной липофильностью что обуславливает самую сильную среди БРА афинность к рецепторам ангиотензина II 1 типа; также для телмисартана характерна наибольшая продолжительность полураспада в плазме крови [130, 161]. За счет воздействия на PPAR $\gamma$ -рецепторы в жировой ткани, препарат проявляет плеiotропные эффекты, благотворно влияя на углеводный и жировой обмен [29]. Действуя как мощный селективный модулятор рецепторов PPAR $\gamma$ , телмисартан также повышает сывороточную концентрацию адипонектина – вещества, синтезируемого жировой тканью, обладающего антидиабетическим, противовоспалительным и кардиопротективным действием [29, 49]. В 2014 г. в Японии провели исследование на крысах с генетически смоделированным МС, в котором сравнивали эффекты

валсартана и телмисартана на воспаление, окислительный стресс, вегетативную нервную систему, а также длительность контроля и вариабельность АД. Животные получали препараты на протяжении 5 недель. По итогам исследования у крыс, получавших телмисартан (по сравнению с животными, получавшими валсартан) отметили более продолжительный контроль и меньшую вариабельность показателей АД, а также зафиксировали снижение симпатической активности и окислительного стресса [153].

Анализируя результаты РКИ VALUE и VALISH, исследовавших клиническую эффективность валсартана, LIFE, сравнивающего антигипертензивное действие лозартана и атенолола, SCOPE, оценивающего эффекты кандесартана, и TRANSCEND и PRISMA II, в которых изучался телмисартан, можно отметить, что все БРА, за исключением телмисартана, обладали примерно одинаковой эффективностью, в то время как прием телмисартана был ассоциирован с достоверно более выраженным снижением САД и ДАД, причем как среднесуточных значений, так и показателей в ранние утренние часы.

По результатам мета-анализа 11 рандомизированных исследований, проведенного в 2011-2012 гг., в которые были включены 1088 пациентов, было отмечено, что по сравнению с пациентами, принимавшими другие БРА, у участников, получавших телмисартан, отмечено значение повышение концентрации адипонектина (на 16%, 95% ДИ, 4,95% –26,52% ( $p=0,04$ )) [157].

Имеются данные, что телмисартан, селективно воздействуя на PPAR $\gamma$ -рецепторы на адипоцитах, влияет на перераспределение жировой ткани в организме, стимулируя апоптоз крупных дифференцированных адипоцитов в висцеральных жировых депо и стимулируя дифференцировку предшественников жировых клеток в мелкие в подкожно-жировой клетчатке адипоциты [68]. В исследованиях на животных демонстрировали, что по сравнению с валсартаном телмисартан уменьшал размеры жировых клеток и предотвращал развитие ожирения и стеатогепатита [130, 161].

Другой современный и, вероятно, самый мощный сартан из зарегистрированных в РФ БРА, азилсартан, также является частичным агонистом  $PPAR\gamma$ -рецепторов [18]. В исследованиях продемонстрировали ряд преимуществ при лечении азилсартаном пациентов с нарушением углеводного обмена и СД 2 типа, а также неоднократно отмечали его более выраженную антигипертензивную эффективность по сравнению с олмесартаном, валсартаном и кандесартаном [48, 2, 113, 32].

По данным немецкого исследования EARLY, результаты которого были опубликованы в 2016 г., у пациентов, принимавших азилсартан в течение 12 месяцев, значительно чаще удавалось достичь целевых значений АД, а также наблюдались более выраженное снижение САД и ДАД по сравнению с ИАПФ рамиприлом, эналаприлом, каптоприлом, периндоприлом и другими [37].

Высокая эффективность БРА азилсартана при лечении АГ у пациентов с ожирением была продемонстрирована в международном многоцентровом наблюдательном неинтервенционном проспективном исследовании CONSTANT, выполненном в 64 клинических центрах Российской Федерации и 5 центрах Республики Казахстан. В исследовании приняли участие 1945 пациентов, страдающих АГ с ожирением и избыточной массой тела. Пациенты получали препарат как в виде монотерапии, так и в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами. Через 6 месяцев отмечено выраженное снижение как САД (на  $30,5 \pm 13,4$  мм рт. ст.), так и ДАД (на  $14 \pm 9,4$  мм рт. ст.) ( $p < 0,001$ ). Положительная динамика отмечена у 92,6% участников, целевых показателей АД достигли в 86,7% случаев (95% ДИ: 84,8-87,9%). Незначительные неблагоприятные эффекты на фоне приема препарата наблюдались достаточно редко, всего у 2,2% участников, тяжелых побочных реакций зарегистрировано не было [48].

### 1.4.2.2 Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) – эффективные и безопасные антигипертензивные препараты. В исследованиях была показана высокая эффективность применения данного класса препаратов при лечении АГ у пациентов с ожирением в отсутствие неблагоприятного влияния на липидный фон, метаболизм глюкозы и массу тела [69]. Однако имеются наблюдения, что у пациентов с ожирением на фоне приема ряда дигидропиридиновых БКК чаще наблюдается развитие периферических отеков по сравнению с людьми без избытка жировой ткани, что в некоторых случаях может ограничивать применение данных препаратов в этой популяции. Другими нередко встречающимися побочными эффектами дигидропиридиновых БКК являются головная боль и тахикардия, что ухудшает приверженность пациентов лечению препаратами из данного класса. Следует отметить, что указанные побочные эффекты практически отсутствуют у лерканидипина – БКК третьего поколения [84, 81]. Лерканидипин отличается длительной продолжительностью действия и благоприятными метаболическими эффектами, что особенно важно для пациентов с метаболическим синдромом [104]. В испанском исследовании TOLERANCE, в котором сравнивалась переносимость амлодипина в дозировке 10 мг, нифедипина замедленного высвобождения 60 мг и лерканидипина в дозировке 20 мг, в подгруппе пациентов с МС (337 человек), принимавших лерканидипин, реже всего отмечали побочные эффекты, включая отеки нижних конечностей, покраснение лица, головную боль [84].

### 1.4.2.3 Диуретики

Принимая во внимание важную роль гиперволемии и задержки натрия в патогенезе АГ у пациентов с ожирением, добавление диуретиков в качестве второго или третьего препарата к схеме антигипертензивной терапии приводит к улучшению контроля АД, одновременно снижая риск гиперкалиемии [22]. Однако при назначении тиазидных диуретиков в популяции пациентов с ожирением,



следует учитывать потенциальные неблагоприятные метаболические эффекты, присущие высоким дозировкам препаратов из данного класса, в том числе, нарушение чувствительности к инсулину и развитие дислипидемии [108]. Результаты исследований, в которых изучалось влияние на твердые сердечно-сосудистые конечные точки гидрохлоротиазида в дозировке 12,5-25 мг/сут. неоднозначны. Эксперты считают возможным назначение низких дозировок тиазидных диуретиков (от 12,5 до 25 мг гидрохлоротиазида или эквивалентного агента) при лечении АГ у пациентов с ожирением на фоне регулярного мониторинга липидного профиля и гликемии. Следует отметить, что тиазидоподобный диуретик индапамид практически не проявляет неблагоприятных метаболических эффектов. Помимо натрийуретического действия, он также обладает свойствами вазодилататора и является мочегонным препаратом выбора в комплексной терапии АГ у пациентов с ожирением. [130, 128, 19, 9]. Другой тиазидоподобный диуретик хлорталидон также имеет значительные преимущества перед гидрохлоротиазидом, т.к. обладает более мощным и самым продолжительным в своем классе антигипертензивным действием [9, 34]. В случае необходимости более мощного диуретического эффекта, а также при снижении СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> следует рассмотреть замену тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на петлевые.

#### **1.4.2.4 β-адреноблокаторы**

β-адреноблокаторы относятся к одному из пяти классов антигипертензивных препаратов и назначаются в составе комбинированной терапии пациентам с ИБС, ХСН, ФП или аневризмой аорты в анамнезе [105]. В исследованиях демонстрировали, что β-адреноблокаторы в комбинации с блокаторами РААС позволяют более эффективно контролировать АД у пациентов с ожирением по сравнению с людьми с нормальной массой тела, страдающими АГ, что логично объясняется патофизиологическими особенностями, присущими этой популяции. Добавление к терапии β-адреноблокатора в качестве препарата третьей или

четвертой линии позволяет улучшить контроль АД у пациентов с ожирением и АГ, в том числе, резистентной к терапии, однако не следует забывать о потенциальном негативном влиянии  $\beta$ -адреноблокаторов на метаболизм глюкозы за счет развития инсулинорезистентности, а также возможную прибавку массы тела вследствие снижения скорости окисления липидов и уменьшения термогенеза при длительным приеме препаратов данного класса [89]. Стоит упомянуть, что  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами, такие, как небиволол и карведилол (последний также обладает свойствами  $\alpha_1$ -адреноблокатора) не проявляют значимых неблагоприятных метаболических эффектов, напротив, есть данные, что оба препарата способны повышать чувствительность тканей к инсулину и снижать сывороточную концентрацию липопротеинов низкой плотности [21, 76]. В исследовании COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) было показано, что в группе пациентов с ХСН, принимавших карведилол, реже регистрировались новые случаи СД по сравнению с пациентами, принимавшими метопролол [66].

#### **1.4.2.5 Антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

Согласно результатам исследований, добавление к антигипертензивной терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов в качестве дополнительного препарата также эффективно для людей с ожирением и РАГ, как и для общей популяции пациентов с РАГ. В 2010 г. в бразильском исследовании пациентам с истинной резистентностью к антигипертензивной терапии, диагностированной на основании СМАД, выполненного в амбулаторных условиях) дополнительно к адекватной трехкомпонентной антигипертензивной схеме, включающей диуретик, назначили 25-100 мг спиронолактона в сутки. При повторном СМАД, выполненном через 7 месяцев, было отмечено снижение САД в среднем на 16 мм рт. ст. и ДАД на 9 мм рт. ст. Интересно, что больший объем талии у участников исследования ассоциировался с лучшим ответом на спиронолактон. Эти результаты подтверждают важную роль альдостерона развитии РАГ, ассоциированной с ожирением [65]. В крупном международном РКИ PATHWAY

2, результаты которого были опубликованы в 2015 г., при сравнении с бисопрололом, доксазозином и плацебо спиронолактон показал наибольшую эффективность как дополнительный препарат при лечении РАГ [151].

#### 1.4.2.6 $\alpha_1$ -адреноблокаторы

В исследованиях неоднократно демонстрировали, что доксазозин и другие блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов положительно влияют на липидный профиль у пациентов с ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией вне зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета в анамнезе. Также известно, что доксазозин улучшает чувствительность тканей к инсулину, вероятно, путем ускорения элиминации инсулина и глюкозы за счет вазодилатации сосудов скелетных мышц [62]. В небольшом японском исследовании, результаты которого были опубликованы в 2004 г. исследователи отметили более выраженное снижение АД на фоне приема доксазозина у пациентов с более высоким ИМТ [137]. Другим несомненным преимуществом доксазозина является высокая продолжительность действия, период полувыведения препарата составляет до 22 ч. Однако, хотя  $\alpha_1$ -адреноблокаторы показали вышеописанные благоприятные метаболические эффекты, при проведении крупного исследования ALLHAT пришлось остановить досрочно ветвь, в которой исследовались эффекты доксазозина в качестве монотерапии АГ в связи с выраженным повышением комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими исследуемыми препаратами [159]. Эффективность доксазозина как дополнительного препарата при лечении РАГ также изучалась в исследовании PATHWAY 2 [151]. Сегодня доксазозин используют в качестве препарата третьей и четвертой линии в составе многокомпонентной антигипертензивной терапии при недостаточной эффективности ранее назначенной комбинации.

### **1.4.2.7 Препараты с центральным механизмом действия**

Принимая во внимание тот вклад, который вносит повышение активности СНС в патогенез АГ у пациентов с ожирением и сопутствующую инсулинорезистентность, при невозможности достичь целевых показателей АД на фоне приема препаратов первой, второй и третьей линии, возможно добавление к схеме симпатолитиков центрального действия, в первую очередь, агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина [64]. Моксонидин не оказывает значимого положительного влияния на риски ССО и прогноз, однако в исследованиях показано, что он достоверно уменьшает инсулинорезистентность, в связи с чем он может быть использован в качестве препарата четвертой линии у пациентов с метаболическим синдромом и АГ [11]. В 2003 г в исследовании MOXCON было показано почти двухкратное увеличение смертности в группе пациентов с ХСН со сниженной ФВ III-IV (NYHA) по сравнению с группой, получавшей плацебо, в связи с чем исследование было прекращено досрочно. Однако следует отметить, что в данном исследовании суточная дозировка препарата составляла 3,0 мг, в то время как обычно препарат назначается в дозировке 0,2-0,6 мг в день [27]. Моксонидин никогда не изучали в крупных рандомизированных исследованиях в качестве препарата для лечения РАГ.

### **1.4.3 Влияние препаратов для снижения веса на артериальное давление**

В исследовании SCALE в 2015 г. у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, получавших лираглутид на протяжении трех лет по сравнению с группой плацебо было продемонстрировано достоверное снижение не только ИМТ и величины окружности талии, но и САД и ДАД ( $p < 0,001$  для всех показателей) [135]. В исследовании LEADER, результаты которого были опубликованы в 2016 г., в котором приняли участие 9340 пациентов с СД 2 типа, спустя 36 месяцев после начала лечения лираглутидом отмечено небольшое, но достоверное снижение САД, также в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо наблюдали

снижение риска развития первой сердечно-сосудистой катастрофы с летальным исходом, нефатального ИМ и инсульта [98]. В 2018 г. в Швеции провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с участием 124 пациентов с избыточной массой тела или ожирением, страдающих СД 2 типа. Участникам в течение 24 недель назначался аналог человеческого ГПП-1 лираглутид или плацебо. По результатам исследования у лиц, получавших лираглутид, по сравнению с группой контроля было отмечено большее снижение как массы тела, так и САД: у 33% пациентов из основной группы уровень САД снизился более, чем на 5 мм рт. ст. (в группе плацебо подобное снижение отмечено только у 15% пациентов,  $p < 0,01$ ), 35% пациентов из группы лираглутида потеряли больше более 3% массы тела (в группе плацебо - только у 3% пациентов зарегистрировано снижение веса,  $p < 0,0001$ ), сочетанное снижение и веса, и САД было выявлено у 22% пациентов в группе лираглутида (в группе плацебо всего 2% пациентов достигли такого эффекта) Интересно, что более выраженное снижение САД среди пациентов, получавших лираглутид, отмечалось у пациентов с более высокими исходными значениями САД ( $p < 0,0001$ ) и ДАД ( $p = 0,012$ ) [128].

В исследовании SUSTAIN-6 спустя 104 недели среди пациентов с СД 2 типа, получавших другой аналог ГПП-1 семаглутид в дозировке 0,5 мг в неделю среднее САД снизилось на 3,4 мм рт. ст. (со 135,6 до 132,2 мм рт. ст.), в свою очередь, у участников, получавших препарат в дозировке 1 мг в неделю, среднее САД снизилось на 5,4 мм рт. ст. (со 135,6 мм рт. ст. до 130,3 мм рт. ст.). В группе, получавшей плацебо в тех же дозировках, также было зафиксировано снижение среднего САД на 2,2 и 2,8 мм рт. ст. соответственно, однако достоверные различия отмечены только между группами, получавшими препарат/плацебо в дозировке 1 мг ( $p < 0,001$ ), но не 0,5 мг [145]. В другом исследовании, STEP-1, в котором изучались влияние семаглутида на массу тела людей с ожирением и избыточным весом без СД в анамнезе, спустя 68 недель в группе пациентов, получавших семаглутид в дозировке 2,4 мг в неделю, отмечено достоверное снижение как САД, так ДАД по сравнению с результатами, полученными на фоне применения плацебо

(САД: -6,16 и -1,06 мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,001$ ; ДАД: -2,83 и -0,42 мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,001$ ) [123].

Факторами, ведущими к снижению АД на фоне лечения аналогами человеческого ГПП-1 кроме непосредственного снижения веса могут быть увеличение натрийуреза за счет повышения синтеза предсердного натрийуретического пептида, повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), обладающих вазодилатирующими свойствами, а также снижение плазменной концентрации ангиотензиногена, ренина и ангиотензина и улучшение эндотелиальной функции.

Прием другого препарата для снижения веса, орлистата, зарегистрированного на территории РФ, также ассоциирован со снижением как массы тела, так и АД, правда, весьма незначительным. В совместном заявлении Европейской ассоциации по изучению ожирения и Европейского общества гипертензии подтверждаются его положительные эффекты [95]. В исследовании Vakis et al. так на фоне приема препарата по сравнению с группой плацебо у пациентов отмечено снижение веса в среднем на 2,7 кг, а также снижение ДАД в среднем на 2,2 мм рт. ст. [124].

### **1.5 Применение современных электронных информационных технологий с целью улучшения контроля артериального давления у пациентов с рефрактерной к терапии артериальной гипертензией**

В последние десятилетия во всем мире в области здравоохранения находят широкое применение современные информационные и коммуникативные цифровые технологии, которые открывают новые возможности для лечения, контроля и профилактики различных заболеваний. Сегодня эти технологии рассматриваются в рамках глобальной системы электронного здравоохранения (eHealth). Электронное здравоохранение дает возможность кардинально улучшить помощь людям с хроническими заболеваниями, делая ее более

индивидуализированной и пациент-ориентированной. В систему eHealth входят телемедицинские технологии, мобильное здравоохранение (mHealth), позволяющее контролировать состояние здоровья при помощи мобильных беспроводных устройств, а также технологии персонализированного здравоохранения (имплантируемые датчики падения, инсулиновые помпы, жилеты-дефибрилляторы и прочие устройства). В 2015 г. ESC опубликовало заявление, посвященное электронному здравоохранению, в котором был представлен план по дальнейшему развитию новых технологий с целью предотвращения сердечно-сосудистых катастроф, а также улучшению контроля уже имеющихся заболеваний [71].

Мобильное здравоохранение (mHealth) представляет ветвь глобальной системы электронного здравоохранения, позволяющее обеспечивать медицинское наблюдение при помощи беспроводных мобильных устройств: смартфонов, планшетов и других гаджетов. Современные устройства связи помогают улучшить самоконтроль многих хронических заболеваний, облегчают контакт между врачом и пациентом, в том числе позволяют максимально быстро оптимизировать терапию при ее недостаточной эффективности, что дает возможность более эффективно управлять факторами риска, повысить приверженность терапии и снизить уровень психо-эмоционального стресса, обусловленного самим заболеванием [113]. При помощи специальных приложений пациенты могут вести дневник АД и получать напоминания об очередном приеме препаратов.

Результаты исследований, в которых оценивалась эффективность различных мобильных приложений в отношении контроля АД и улучшения приверженности терапии достаточно гетерогенны. Так, недавнее исследование MedISAFE-BP, проведенное среди пациентов с плохо контролируемой гипертензией показало, что использование приложения для смартфона улучшило приверженность терапии, но за 12 недель не привело к изменению САД [35]. Напротив, в китайском мета-анализе, опубликованном в 2020 г., в котором было проанализировано 6 исследований, включивших 1657 пациентов, было показано, что использование

приложений для смартфонов приводит не только к улучшению приверженности терапии, но и к достоверному снижению САД и ДАД [179].

Противоречивые результаты исследований в какой-то мере объясняются отсутствием на сегодня надлежащей системы регулирования разработки приложений, связанных со здоровьем и фитнесом, что может приводить к появлению и относительно широкому использованию бесполезных и даже потенциально небезопасных для здоровья программ [71].

Безусловно, оптимальное ведение пациента с АГ требует регулярного взаимодействия между пациентом и медицинскими работниками. В исследованиях многократно демонстрировали, что и обмен текстовыми сообщениями, и односторонняя информационная рассылка при помощи мобильных устройств связи приводит к улучшению контроля АД. В 2012 г. в работе саратовского научно-исследовательского института кардиологии была проанализирована роль коротких текстовых сообщений в комплексной программе по лечению АГ. Пациенты, получающие амбулаторное лечение по поводу АГ, были случайно распределены в две группы: 97 пациентов попали в группу активного наблюдения, и помимо традиционного амбулаторного наблюдения регулярно получали короткие смс-сообщения-напоминания о соблюдении врачебных рекомендаций относительно домашних измерений АД, приема препаратов, важности снижения массы тела и отказа от курения, ведения дневника АД, веса и количества выкуриваемых сигарет, а также напоминания о запланированных визитах к врачу. 102 пациента из группы контроля получали только обычное амбулаторное лечение. Спустя 1 год после начала исследования 77% пациентов из группы активного наблюдения и только 12% пациентов из группы традиционного амбулаторного лечения достигли целевых значений АД ( $p < 0,001$ ) [26]

В чилийском рандомизированном исследовании 2017 г 314 пациентов с АГ, получавших антигипертензивную терапию менее 6 месяцев были случайным образом распределены в 2 группы: первая группа согласилась получать короткие СМС-сообщения с информацией по приверженности терапии и здоровому образу жизни, пациенты из второй группы отказались от таких сообщений.



Приверженность медикаментозной терапии оценивалась при помощи опросника Мориски-Грина-Левина по четырехбалльной шкале перед началом наблюдения и спустя 6 месяцев. Спустя полгода наблюдения в группе пациентов, отказавшихся от получения текстовых сообщений, приверженность терапии снизилась с 59,3% до 51,4% ( $p = 0,01$ ). Наоборот, в группе пациентов, получавших сообщения, приверженность увеличилась с 49% до 62,3% ( $P = 0,01$ ) [111].

Помимо обмена короткими сообщениями другим эффективным инструментом управления факторами риска, изменения поведения и оптимизации терапии являются телефонные вмешательства, осуществляемые лечащим врачом или средним медицинским персоналом. Посредством телефонного звонка можно связаться с большим количеством пациентов по сравнению с личным визитом, данный вид связи представляет собой индивидуализированное личное взаимодействие, весомыми преимуществами которого являются минимальные финансовые затраты, а также отсутствие транспортных и временных барьеров [119].

## **1.6 Психосоциальные предпосылки развития артериальной гипертензии и резистентности к терапии у пациентов с ожирением**

### **1.6.1 Влияние стигматизации ожирения и дискриминации по признаку избыточного веса на течение и прогрессирование заболевания**

Одна из важных причин неудовлетворительных результатов лечения ожирения и сопутствующих ему заболеваний – это влияние негативных стереотипов относительно тучных людей в современном обществе, которым нередко оказываются подвержены даже врачи.

Так, по результатам исследования, выполненного специалистами из Йельского университета (штат Коннектикут, США), основанного на анкетировании студентов-медиков, 63% опрошенных утверждали, что пациенты с ожирением являются распространенной мишенью негативного отношения со

стороны сверстников, 65% наблюдали подобное отношение со стороны медицинских работников и 40% - со стороны фитнес-тренеров и инструкторов ЛФК. Хотя 80% опрошенных студентов выразили готовность работать с пациентами, страдающими ожирением, 33% из них были убеждены, что у людей с лишним весом отсутствует мотивация к изменению образа жизни, а 36% респондентов были уверены, что такие больные намеренно не соблюдают врачебные рекомендации. Интересно, что тучные студенты выражали большее сомнение в эффективности работы с пациентами с ожирением [133].

Любопытно, что доктора, страдающие лишним весом, также нередко оказываются жертвами предвзятого отношения пациентов. В исследованиях было показано, что больные выражают меньше доверия и менее склонны следовать рекомендациям врачей с ожирением [162]. Очевидно, что стигматизация людей с избыточным весом как в обществе, так и среди медицинских работников часто связана с убеждением, что ожирение является следствием «неправильного» поведения человека и больной несет непосредственную ответственность за набранный вес.

Согласно результатам исследований дискриминация, связанная с избыточной массой тела является одной из самых частых форм дискриминации среди взрослых и сравнима по интенсивности с расовой дискриминацией среди женщин [134]. В исследованиях продемонстрировано, что дискриминация по весу связана с 2,5-кратным повышением риска ожирения в течение 4 лет [155]. Кроме серьезных социальных, психологических и экономических последствий, связанных со стигматизацией ожирения, дискриминация ассоциирована с дополнительными рисками для здоровья, которым подвергаются тучные люди, в том числе прогрессирующим ожирением, развитию расстройств пищевого поведения, низкой приверженностью медикаментозной терапии, в том числе, антигипертензивной. Влияние стигматизации ожирения на модель потребления пищи в настоящий момент активно изучается. Не так давно в четырех экспериментальных исследованиях анализировали влияние стигматизации ожирения на количество одномоментного потребления пищи. В эксперименте приняли участие 34 тучные

женщины и 39 женщин с нормальным весом. Участницам предложили посмотреть два коротких видеоролика, первый из которых содержал материал, стигматизирующий лишний вес, а второй был нейтральным по содержанию. После просмотра роликов женщин пригласили к заранее подготовленному столу с закусками. Тучные женщины, которые посмотрели видеоролик, содержащий материалы, стигматизирующие лишний вес, съели более чем в 3 раза больше килокалорий по сравнению с тучными женщинами, просмотревшими нейтральный по содержанию видеоматериал (302,82 против 98 ккал), и употребили значительно больше калорий, чем женщины с нормальным весом, просмотревшие оба ролика.

### **1.6.2 Влияние физиологического стресса, возникающего в ответ на стигматизацию на уровень артериального давления**

Как и другие виды социальной дискриминации (например, по расовому или этническому признаку) социальная стигматизация, связанная с ожирением, запускает физиологический стрессорный ответ, обусловленный активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, что ведет к нарушению нейроэндокринного баланса, и в первую очередь, гиперпродукции кортизола, что приводит к повышению сердечно-сосудистых рисков, в том числе риска развития АГ и метаболических нарушений. Также в исследованиях неоднократно демонстрировалось, что стигматизация по признаку избыточного веса ассоциирована с повышением сывороточной концентрации маркеров окислительного стресса [61].1

Исследователи из калифорнийского университета (США) провели эксперимент, в котором 99 женщин с различным ИМТ попросили выступить с небольшой речью, в которой каждая презентовала себя как достойную партнершу для построения личных отношений. Первая половина группы испытуемых была уверена, что их речь снимают на видео (и их вес виден), в то время как вторая половина считала, что проводится только аудиозапись (вес скрыт). Было отмечено, что в группе женщин, которые предполагали, что их выступление снимают на

видеокамеру, более высокий ИМТ ассоциирован с более выраженным повышением АД, в то время как во второй группе, в которой участницы были уверены, что проводится исключительно аудиозапись, подобной корреляции не отмечалось. После окончания эксперимента по результатам опроса было показано, что женщины с избыточным весом испытывали более выраженные негативные эмоции на фоне стресса, вызванного видеозаписью по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [101]. В другом поперечном исследовании, в котором приняло участие 644 молодых человека с ожирением, была продемонстрирована прямая ассоциация между буллингем, связанным с лишним весом и повышением как САД, так и ДАД [171]. Schvey et al. в 2014 г продемонстрировали идентичное повышение концентрации кортизола в слюне как у женщин с ожирением, так и у участниц с нормальным ИМТ в ответ на просмотр видеоролика, содержащего негативный посыл по отношению к тучным женщинам [144].

В крупном исследовании, выполненном в университете Флориды (США) в 2014 году, включившем 7394 взрослых пациентов с избыточным весом и ожирением было показано, что больший опыт дискриминации, связанной с массой тела был ассоциирован более высокой сывороточной концентрацией С-реактивного белка, исключение составили пациенты с ожирением 3 степени (ИМТ 40 и более кг/м<sup>2</sup>). Интересно, что повышение концентрации С-реактивного белка также наблюдалось у людей, переживших дискриминацию по признаку физической инвалидности, в то время как у лиц, получивших опыт стигматизации по расовому признаку или возрасту не было выявлено отклонений в лабораторных показателях [126].

В 2016 г исследователи из университета г. Глазго (Великобритания) опубликовали результаты проспективного обсервационного исследования, в котором изучали влияние исходного уровня тревоги и депрессии на результаты программы по снижению веса. В исследовании приняли участие 1838 пациентов, которые набрали более 11 баллов по шкалам HADS-A и HADS-D. Ученые выявили значительную положительную корреляцию между уровнем тревожности и депрессии по шкале HADS и повышенным ИМТ ( $r(2) = 0,094$ ,  $P < 0,001$  и  $r(2) =$

0,175,  $P < 0,001$  соответственно). Следует также отметить, что пациенты с высоким уровнем тревоги и депрессии, выявленной по шкале HADS, значительно реже посещали контрольные визиты в течение исследования, также меньшее количество таких участников дошли до окончания исследования [106].

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования проблемы физиологических последствий социальной стигматизации ожирения, в том числе, влияния на величину АД, концентрацию маркеров воспаления, гликированного гемоглобина и реактивность кортизола. Также важна разработка эффективных стратегий преодоления стигматизации ожирения в обществе и развитие методик повышения индивидуальной психологической устойчивости к агрессивным социальным воздействиям [132, 177].

### **1.6.3 Проблема низкой приверженности мероприятиям по изменению образа жизни и медикаментозной терапии**

Как уже упоминалось выше, изменение образа жизни является ведущей базовой стратегией лечения как АГ, так и ожирения. Под изменениями образа жизни подразумевают комплекс мероприятий по коррекции рациона питания и пищевого поведения, снижению потребления соли, повышению физической активности, отказу от вредных привычек, нормализации режима и улучшению качества сна. Различные клинические руководства содержат подробные рекомендации по оптимизации того или иного аспекта образа жизни, однако в исследованиях часто демонстрируются неудовлетворительные результаты подобных мероприятий, в основном, в связи с низкой приверженностью пациентов [107, 23]. Для людей с ожирением проблема низкой приверженности медикаментозной терапии и мероприятиям по коррекции образа жизни стоит особенно остро и обусловлена рядом дополнительных трудностей, таких, как физические ограничения, сопутствующие заболевания, чувство стеснения и стыда, тревожность, страх боли и социальная дискриминация, недостаток мотивации и ограничивающие убеждения. Особенно сложно даются попытки изменить образ

жизни тем тучным пациентам, чьи семьи разделяют неоптимальный для здоровья образ жизни и привычки [46].

Следует упомянуть, что для пациентов с ожирением характерны некоторые общие личностные черты, в первую очередь, у таких людей часто нарушена способность распознавать и выражать свои чувства и воспринимать чужие, нередко им присуща импульсивность, вспыльчивость, ранимость, заниженная самооценка, ипохондрия, дисморфофобия, также в этой популяции чаще диагностируются тревожные и депрессивные расстройства [143, 122]. Описанные особенности негативно влияют на приверженность лечению.

В исследованиях показано, что программы вмешательства в образ жизни, проводимые многопрофильными командами специалистов, включающими психотерапевтов и психологов, способствуют большей индивидуализации лечения, что позволяет пациенту лучше справляться с препятствиями на пути к изменению привычек и повышению приверженности и ожидаемо ведет к лучшим результатам. При работе с людьми с ожирением и сопутствующими заболеваниями, в том числе, АГ важно, концентрироваться, в первую очередь, на улучшении состояния здоровья и качества жизни, сместив акцент с проблемы быстрого снижения массы тела. Вовлечение пациента в самоконтроль своего заболевания путем повышения осведомленности относительно модифицируемых кардиометаболических факторов риска, в том числе, величины АД, концентрации холестерина и глюкозы в сыворотке крови, а также уровня кардио-респираторного фитнеса и психоэмоционального стресса позволяет повысить приверженность терапии и улучшить качество жизни [9]. В свою очередь, депрессия, тревога, высокий уровень стресса, в том числе, обусловленный стигматизацией, связанной с ожирением, неудовлетворенность внешним видом и сниженное качество жизни, обусловленное соматическими заболеваниями, ассоциированы с низкой приверженностью [61, 78].

Интересны результаты исследования, проведенного в 2016 г. Herrera et al. Специалисты опросили 51 пациента с АГ с целью изучения их аргументов за и против приверженности антигипертензивной терапии и мероприятиям по

изменению образа жизни. Исследователи продемонстрировали, что приверженность как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии зависит в большей степени от внутреннего смысла, который сами пациенты вкладывают в рутинные действия, обуславливающие приверженность.

Низкая приверженность терапии часто является попыткой сохранить ценности, важные для пациента и определяющие смысл его жизни. Ведущими факторами недостаточной приверженности терапии оказались следующие мотивы: желание сохранить самооценку («я не ипохондрик и не нуждаюсь в каких-то особых лечебных мероприятиях) – 51% пациентов, стремление поддержать хорошее качество жизни (многие пациенты ассоциируют постоянный прием препаратов с ухудшением качества жизни из-за необходимости думать о приеме лекарств, контролировать питание и заниматься физическими упражнениями) – 67%, тревожность (данный фактор был особенно актуален для 27% пациентов из выборки с избыточным весом, которым было рекомендована диета, эти пациенты воспринимали пищу, как источник положительных эмоций и способ преодолеть стресс, ограничения рациона провоцировали усиление тревожности), боязнь ятрогенных осложнений - 57%, боязнь потерять социальные связи в связи с соблюдением диеты и отказом от приема алкоголя и курения – 41%, боязнь потери свободы и необходимость подчинения каким-либо правилам и в случае приверженности терапии ограничениям – 53%, недостаток мотивации к большей приверженности – 82%, убежденность в том, что повышение приверженности не несет значимых преимуществ – 71%.

В свою очередь, высокая приверженность терапии была обусловлена, во многом, схожими мотивами, среди них: ощущение собственной ценности («я следую рекомендациям врача, следовательно я забочусь о себе») – 31%, благополучие («я держу АД под контролем, следовательно мое здоровье будет в порядке») – 86%, наглядные положительные результаты терапии («я продолжаю лечение, т.к. я вижу, что мое АД снижается на фоне приема таблеток и я чувствую себя лучше») – 53%, страх негативных последствий («я следую рекомендациям врача, т.к. боюсь осложнений гипертензии») – 65%, желание чувствовать себя еще

лучше, чем сейчас («чем выше будет моя приверженность антигипертензивной терапии, тем лучших результатов лечения я добьюсь») - 20%, независимость («если я о себе не позабочусь, никто другой не позаботится обо мне») – 53%, забота о других («я привержен лечению, значит я смогу дольше быть со своими близкими») – 47%, поддержка социальных связей (я придерживаюсь рекомендаций по лечению, следовательно я могу быть дольше социально активен») – 20%, благодарность за заботу (я соблюдаю рекомендации, потому что не могу подвести медицинских работников и близких, которые обо мне заботятся») – 27%, 31% пациентов отметили, что не считают приверженность антигипертензивной терапии и соблюдение рекомендаций по здоровому образу жизни большим усилием. Таким образом, для повышения приверженности крайне важно эмпатическое понимание мировоззрения пациента и его скрытых убеждений, так как несоблюдение режима лечения чаще всего является проявлением иррациональных убеждений, когнитивных искажений, а также недостатка информации о рисках несоблюдения врачебных рекомендаций [83].

## 1.7 Заключение

В популяции людей, страдающих ВО и АГ широко распространена проблема рефрактерности к антигипертензивной терапии, связанная как с истинной резистентностью, так и с рядом факторов, обуславливающих псевдорезистентность. Большинство таких пациентов имеет высокий уровень риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. На сегодня практически отсутствуют исследования, в которых бы всесторонне изучалась проблема оптимизации ведения этой популяции, с охватом ее основных аспектов, включающих как оптимизацию многокомпонентной антигипертензивной терапии с учетом резистентности и метаболических нарушений, так и психологические и социальные предпосылки, обуславливающие неудовлетворительный контроль АД, прогрессирование сердечно-сосудистых рисков и ожирения.



Необходимо дальнейшее изучение проблемы с целью разработки практических рекомендаций и подходов к лечению пациентов, страдающих РАГ и висцеральным ожирением.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная работа представляет собой ретроспективно-проспективное нерандомизированное когортное исследование. Для решения пятой задачи диссертационной работы также проведено дополнительное проспективное открытое рандомизированное исследование.

### 2.1 Этапы исследования

Основное исследование состояло из следующих этапов:

В ретроспективной группе:

1. Отбор медицинских карт пациентов (необходимую информацию, отражающую анамнез, результаты первичного и повторного обследования, а также данные о терапии мы получали из архива медицинских карт);
2. Интервьюирование и анкетирование по телефону через 8 месяцев после второго обследования;
3. Анализ полученных данных.

В проспективной группе:

1. Отбор пациентов;
2. Первичное обследование и коррекция ранее принимаемой терапии;
3. Повторное обследование через 8 недель после первичного обследования;
4. Интервьюирование и устное анкетирование по телефону через 8 месяцев после второго обследования;
5. Анализ полученных данных.

Этапы дополнительного исследования:

1. Отбор пациентов;
2. Первичное обследование;
3. Рандомизация на две равные группы и замена в основной группе ранее принимаемого ИАПФ/БРА на телмисартан;
4. Повторное обследование пациентов через 20 недель;

## 5. Анализ полученных данных.

### 2.2 Общая характеристика обследуемых лиц

В основное исследование включили пациентов с висцеральным ожирением и истинной резистентной артериальной гипертензией (состоянием, при котором на фоне адекватной трехкомпонентной медикаментозной терапии не удается добиться снижения офисного САД и ДАД  $< 140$  и  $90$  мм рт. ст., причем неоптимальный контроль АД подтвержден при помощи СМАД). Пациентов с ранее выявленными симптоматическими гипертензиями, а также при подозрении на псевдорезистентность в исследование не включали.

Ретроспективная часть исследования была выполнена на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Проспективная часть исследования была выполнена на базе клиники «Чайка» (ООО «Клиники Чайка»), филиал Белые Сады, г. Москва.

Дополнительное проспективное рандомизированное исследование было выполнено на базе лечебно-диагностического отделения УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова и КДЦ Юсуповской больницы (ООО «Нейро-клиника»).

Все пациенты, участвующие в проспективных фрагментах, подписали добровольное информированное согласие на участие. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике (протокол № 12/22 заседания от 07.04.2022).

#### Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов  $\geq 18$  лет;
2. Наличие висцерального ожирения, диагностированного на основании антропометрических критериев (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>; ОТ  $> 80$  см у женщин и  $> 94$  см у мужчин [116]) и результатов биоимпедансометрии (содержание жировой ткани  $> 25\%$  от общей массы тела для мужчин и  $> 31\%$  - для женщин; область жира внутренних органов  $> 100$  см<sup>2</sup>)

3. Офисное артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. на фоне приема не менее трех антигипертензивных препаратов первой линии в адекватных дозировках, включая диуретик; среднесуточное САД и ДАД по данным СМАД  $>130/80$  мм рт. ст.
4. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании (для участников проспективной группы).

Критерии невключения в исследование:

1. Перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев;
2. Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев;
3. Планируемое хирургическое лечение ожирения.
4. Онкологические заболевания, требующие химиотерапии и/или хирургического лечения;
5. ХБП начиная с 3б стадии (СКФ  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
6. Беременность, грудное вскармливание;
7. Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, влияющими на приверженность лечению;
8. Невозможность длительного наблюдения за пациентом;
9. СД 1 типа;
10. Выявленные в ходе предшествующего обследования вторичные гипертензии, обусловленные патологией надпочечников (первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома, синдром Кушинга), щитовидной железы, постоянным приемом препаратов, способствующих повышению АД), вазоренальной и ренопаренхиматозной гипертензией;
11. Выявленная в ходе предшествующего обследования псевдорезистентность.

Следует отметить, что мы включали в исследование пациентов с ранее выявленным СОАС легкой и средней степени тяжести (индекс апноэ/гипопноэ 5-20 по результатам ранее выполненной полисомнографии), учитывая очень широкую распространенность патологии среди пациентов с ожирением. Часть включенных в исследование участников использовали СРАР-терапию на момент

включения, что, однако, не влияло на рефрактерность к антигипертензивной терапии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Невыполнение протокола исследования;
2. Отказ от участия в данном исследовании;
3. Наступление беременности.

### **2.3 Дизайн основного исследования**

Дизайн основной работы представлен на рисунке 1. В основное исследование (ретро-проспективное) вошли пациенты с висцеральным ожирением, диагностированным на основании антропометрических измерений и биоимпедансометрии и истинной резистентной артериальной гипертензией, диагностированной согласно критериям из актуальных обновлений рекомендаций по ведению артериальной гипертензии РКО 2013 и ESC 2018 гг. Ретроспективную группу составили пациенты, которые проходили обследование и лечение в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Объективные данные пациентов, представленные в настоящей работе, были получены из архивных медицинских карт.

В проспективную группу вошли участники, которые амбулаторно наблюдались в частной клинике «Чайка» в филиале Белые Сады (ООО «Клиники Чайка»).

## Пациенты с истинной резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением (N = 90)

Методы	Ретроспективная группа (N=60)	Проспективная группа (N=30)
Антропометрические показатели (ИМТ, ОТ)	+ +	+ +
Биоимпедансометрия (% жировой ткани, область висцерального жира)	+	+
Офисное измерение САД и ДАД	+ +	+ +
СМАД	+ +	+ +
ДМАД		+ +
Б/х исследования крови (креатинин, липидный профиль, АЛТ, АСТ, мочевая кислота)	+ +	+ +
ЭХО-КГ (ИММЛЖ, СДЛА)	+	+
Коррекция схемы антигипертензивной терапии по результатам СМАД	+ +	+ +
Назначение антигипертензивных препаратов с максимальной продолжительностью действия и наиболее оптимальным метаболическим профилем		+ +
Углубленный анализ приверженности терапии: шкала MMAS-8 и подробное интервьюирование (звонок)		+ +
Заполнение опросников EDE-QS, HADS-A и HADS-D, опросники приверженности диете и физ. нагрузкам (звонок)		+ +
Поддержка регулярной структурированной обратной связи с лечащим врачом по мессенджеру на основании дневника самоконтроля в течение 8 месяцев		+++++

-10 месяцев   -8 месяцев                      0 месяцев   2 месяца                      10 месяцев

Рисунок 1 - Дизайн основного исследования

Важно отметить, что как в ретро- так и в проспективную группу включали заранее тщательно отобранных пациентов, удовлетворяющих критериям включения и исключения, с максимально вероятной истинной РАГ.

В структуре исследования (как в проспективной, так и в ретроспективной группах) можно выделить 3 блока:

1. Первичное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, обследование (лабораторное и инструментальное), а также коррекция исходной медикаментозной терапии.
2. Повторное обследование спустя 8 недель (2 месяца), в ходе которого также выполняли лабораторное и инструментальное обследование и коррекцию терапии при необходимости.

3. Телефонный звонок через 8 месяцев после повторного наблюдения (10 месяцев с момента начала исследования), в ходе которого проводили интервьюирование пациентов и заполнение опросников.

После отбора и первичного обследования в рамках первого наблюдения пациентам в обеих группах с целью улучшения контроля АД была скорректирована схема антигипертензивной терапии: помимо обязательных трех компонентов (ингибитор АПФ/антагонист рецепторов к ангиотензину + антагонист кальциевых каналов + диуретик) пациентам добавили в схему от одного до трех препаратов второй и третьей линии (антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы, препараты центрального действия, альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторы).

В обеих группах коррекция антигипертензивной терапии РАГ осуществлялась строго в соответствии с актуальными отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии [16, 4], однако выбор медикаментов в проспективной группе был продиктован результатами РКИ, в которых данные препараты продемонстрировали максимально благоприятный метаболический профиль, наибольшую продолжительность действия и минимально выраженные побочные эффекты внутри своего класса.

Через 8 недель (2 месяца) все пациенты проходили повторное лабораторное и инструментальное обследование, включая СМАД. Результаты, полученные в ходе первичного и повторного обследования участников из проспективной группы сравнивали с аналогичными данными, полученными из медицинских карт пациентов из ретроспективной группы, которые ранее проходили обследование и лечение в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», отвечающих критериям включения и исключения, идентичных по клиническим характеристикам.

Важная особенность работы с пациентами из проспективной группы – это поддержка регулярной структурированной обратной связи при помощи мессенджера на протяжении 8 месяцев после повторного обследования на основании дневника самоконтроля, который пациентам предлагали вести на протяжении 8 месяцев после повторного обследования и коррекции терапии.

Цель регулярной обратной связи – увеличение приверженности пациентов лечению и модификация привычного образа жизни за счет повышения мотивации к терапии путем выстраивания доверительных партнерских взаимоотношений с лечащим доктором, повышения осведомленности относительно своего заболевания и развития навыков самоконтроля.

Спустя 10 месяцев после начала исследования с пациентами из обеих групп связывались посредством телефонного звонка. В ходе звонка мы получали сведения об актуальном АД по данным ДМАД за последние 2 недели, ИМТ и ОТ, анализировали приверженность медикаментозной терапии, уровень ежедневной физической активности, соблюдение диеты. Также участникам предлагали устно ответить на вопросы валидированных анкет, направленных на выявление расстройств пищевого поведения, уровня тревоги и депрессии.

#### **2.4 Дизайн дополнительного исследования**

С целью решения одной из задач диссертационной работы мы провели дополнительное исследование, в рамках которого была оценена эффективность БРА телмисартана в составе комбинированной терапии у пациентов с висцеральным ожирением и рефрактерной к терапии АГ. В ряде работ было показано не только эффективное длительное антигипертензивное действие телмисартана, но и его благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен, а также на перераспределение адипоцитов из висцеральных в подкожные компартменты.

Дополнительное проспективное рандомизированное исследование было выполнено на базах КДЦ Университетской клинической больницы № 1 (УКБ №1) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва) и КДЦ Юсуповской больницы (ООО «Нейро-Клиника», г. Москва).

В исследовании приняли участие пациенты с РАГ и висцеральным ожирением. Для оценки влияния телмисартана на эктопическую жировую ткань в висцеральных депо, описанного в исследованиях, дополнительным условием



включения было наличие эпикардального жира толщиной  $>5$  мм по данным ЭХО-КГ [53, 161, 131]. У всех участников ранее были исключены вторичные гипертензии, а также наиболее часто встречающиеся причины псевдорезистентности.

После отбора и первичного обследования, включающего инструментальные исследования (СМАД, ЭХО-КГ с оценкой толщины эпикардального жира), и лабораторные анализы (показатели липидного профиля и гликемии, вч-СРБ, адипонектин и креатинин) пациенты были рандомизированы на 2 равные группы по 15 человек, метод рандомизации – фиксированный блокочный. В основной группе вместо ранее принимаемого в составе трехкомпонентной терапии ИАПФ или БРА назначали телмисартан; в группе сравнения пациенты продолжили прием ранее назначенного ИАПФ/БРА.

Через 20 недель на фоне терапии пациенты из обеих групп прошли повторное обследование, идентичное первому. В динамике были оценены показатели липидного профиля, гликемии, креатинина, толщины эпикардального жира и антропометрические данные. В качестве первичной конечной точки рассматривали снижение показателей среднесуточного САД и/или ДАД по результатам СМАД на 10 и более мм рт. ст. Вторичная конечная точка - уменьшение сывороточной концентрации маркера воспаления высокочувствительного СРБ и адипонектина на 15% и более по сравнению с исходным уровнем. Дизайн дополнительного исследования представлен на рисунке 2.

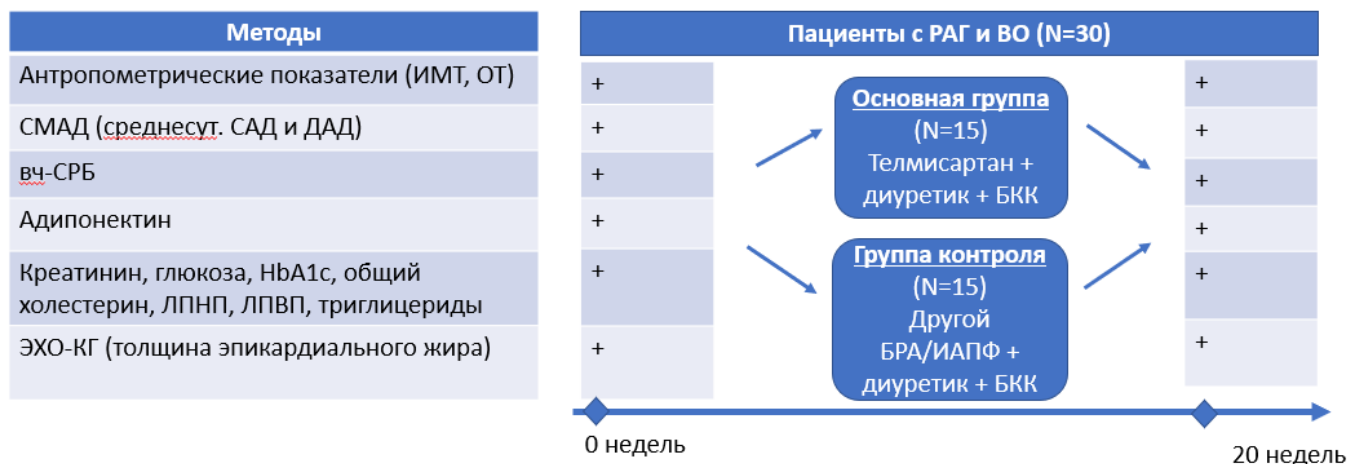


Рисунок 2 - Дизайн исследования эффективности телмисартана в составе многокомпонентной схемы лечения РАГ

## 2.5 Методы исследования

### 2.5.1 Общеклиническое обследование

#### Основное исследование

В рамках первичного обследования в обеих группах провели следующие мероприятия:

1. Сбор жалоб и анамнеза, включая историю набора избыточной массы тела, продолжительность АГ, привычные значения домашнего АД, стадию, степень и риск ССО по классификации РКО 2020 г. [1]. Оценивали коморбидный фон, в том числе, фиксировали наличие атеросклеротического поражения артерий со стенозированием просвета более 50% ОНМК/ТИА, перенесенный ИМ, ФП, СОАС, ХСН со сниженной ФВ, СД 2 типа, хронического подагрического артрита в анамнезе.
2. Оценку исходной терапии. Как в ретроспективной, так и в проспективной группах при включении пациентов в исследование максимальное внимание уделяли анализу антигипертензивной терапевтической схемы, на фоне приема которой выявили РАГ. Регистрировали количество, классы, названия и дозировки

принимаемых на момент первичной госпитализации/визита антигипертензивных препаратов, учитывали исходную приверженность терапии. В проспективной группе исходную приверженность терапии оценивали в ходе беседы на первичном приеме, в ретроспективной группе данные о приверженности получали из анамнеза, описанного в электронной медицинской карте. Также учитывали информацию о приеме препаратов, способствующих стойкому повышению АД.

3. Физикальное исследование. Осмотр, аускультация, перкуссия и пальпация, регистрировали офисные показатели АД.

4. Оценку антропометрических показателей.

А. Анализировали вес и рост пациентов, на основании которых рассчитывался ИМТ (индекс Кетле) по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}^2]$

Степень ожирения рассчитывали исходя из ИМТ по общепринятой классификации. ИМТ в пределах 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствует избыточной массе тела, 30—34,9 кг/м<sup>2</sup> - ожирению I степени, 35—39,9 кг/м<sup>2</sup> — II степени, 40 и более - III степени.

Б. Измеряли окружность талии, как наиболее валидный антропометрический показатель, ассоциированный с центральным (висцеральным) ожирением [21, 139, 169]. Данный показатель измеряется по среднеподмышечной линии по середине между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра. Косвенным критерием висцерального ожирения у представителей европейской расы (все участники исследования были европейского происхождения) является  $\text{OT} \geq 88$  см для женщин и  $\geq 102$  см у мужчин [118].

5. Лабораторное обследование. Всем участникам исследования проводили забор крови из локтевой вены утром натощак и выполняли биохимический анализ крови с определением концентрации следующих показателей: глюкозы, гликозилированного гемоглобина, креатинина, глюкозы, показателей липидного профиля, мочевой кислоты, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). После определения уровня креатинина всем пациентам рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). В рамках оценки липидного профиля исследовали

концентрацию общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов, полученные результаты интерпретировали согласно актуальным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям [73, 151].

### 2.5.2 Инструментальное обследование

Инструментальные методы обследования при первичном визите как в ретроспективной, так и в проспективной группах включали биоимпедансометрию, офисное измерение АД, выполнение СМАД и ЭХО-КГ.

1. Данные биоимпедансометрии. Биоимпедансометрию проводили при помощи профессионального анализатора InBody 770 однократно за весь период при первичном визите. При проведении данного обследования оценивали процентное содержание жировой ткани в организме от общей массы тела (ПСЖ) (нормальный диапазон ПСЖ для женщин составляет 18-28%, для мужчин - 10-20%). Также с целью подтверждения висцерального ожирения анализировали показатель области жира внутренних органов (ОЖВО), данный параметр отражает площадь висцеральной жировой ткани и измеряется в см<sup>2</sup>. В норме величина ОЖВО не должна превышать 100 см<sup>2</sup>.

2. Офисное измерение АД проводили по методу Короткова механическим тонометром. При измерении использовали манжету надлежащего размера, подходящую по объему плечу пациента. Измерение выполняли после пятиминутного отдыха, в положении сидя, рука пациента находилась на столе. На каждой руке выполнялось 3 измерения с интервалом 1-2 минуты. В исследование включали среднеарифметическое из двух последних значений, полученных при измерении на той руке, где АД выше. Согласно рекомендациям РКО 2020 г. АГ диагностируется при уровне офисного САД и ДАД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., зарегистрированном при нескольких визитах.

3. СМАД проводили с использованием портативного устройства BR-102plus компании Shiller, метод измерения АД – аускультативный и осцилометрический. Исследование выполняли в течение 24 часов, интервалы между измерениями

составляли каждые 15 мин в активный период суток и каждые 30 мин в пассивный. Во время проведения мониторинга пациенты вели дневник, где отражали время пробуждения и отхода ко сну, прием лекарственных препаратов, физическую активность (уровень интенсивности и продолжительность), приемы пищи, эпизоды ухудшения субъективного самочувствия и психоэмоционального напряжения, и также другие важные моменты в распорядке дня. После завершения мониторинга данные переносили на ПК для анализа в специализированной программе. Часть измерений оказывались невалидными и автоматически исключались из анализа. В качестве достоверных рассматривались только исследования, содержащие не менее 56 успешных измерений в течение суток (не менее двух измерений в час). С помощью программы рассчитывался ряд стандартных показателей, однако для настоящей работы были выбраны несколько наиболее информативных параметров: среднесуточное САД, среднесуточное ДАД, суточный индекс САД и суточный индекс ДАД [19].

Согласно рекомендациям РКО 2020 г. по диагностике и лечению АГ при проведении СМАД пороговыми показателями среднесуточного САД и ДАД, указывающими на наличие у пациента АГ являются значения  $\geq 130/80$  мм рт. ст. [1].

Суточный индекс (СИ) (степень снижения ночного АД) представляет важный параметр при анализе СМАД, т.к. СИ имеет высокое прогностическое значение (недостаточное снижение АД ( $<10\%$ ) в ночные часы ассоциировано с повышением рисков сердечно-сосудистых осложнений), а также учитывается при подборе антигипертензивной терапии. Данный показатель отражает разницу между средними дневными и ночными показателями АД, которая выражается в процентах к среднедневным показателям АД (таблица 1).

Суточный индекс (СИ) рассчитывается по формуле:

$100\% \times (\text{АД дневное} - \text{АД ночное}) / \text{АД дневное}$ , где АД дневное – среднее АД в период бодрствования, АД ночное – среднее АД в период сна.

4. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (компания-производитель - General Electric Medical Systems, USA) в двухмерном и М-режимах. При проведении исследования оценивали структурные

и функциональные нарушения, ассоциированные со стойким долговременным повышением артериального давления, в частности измеряли толщину МЖП и ЗС ЛЖ, на основании чего в дальнейшем рассчитывали ММЛЖ и ИММЛЖ, оценивали систолическую функцию ЛЖ, СДЛА для исключения/подтверждения повышения давления в легочной артерии у пациентов.

ММЛЖ рассчитывали по формуле, представленной в объединенных рекомендациях по использованию эхокардиографии у взрослых пациентов с артериальной гипертензией Американского общества эхокардиографии (the American Society of Echocardiography (ASE) 2014 г.) и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)) от 2015 г. [136, 33].

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times ((\text{КДР} + \text{тЗСЛЖ} + \text{тМЖП})^3 - (\text{КДР})^3)) + 0,6$$

На основании полученного значения ММЛЖ далее рассчитывали ИММЛЖ, представляющий отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента. Нормальный ИММЛЖ составляет  $<115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $>95 \text{ г/м}^2$  у женщин [136].

Сократительную способность ЛЖ оценивали на основании определения ФВ ЛЖ, рассчитанной при помощи двухмерной эхокардиографии по методу дисков (Симпсона). Для расчета систолического давления в легочной артерии (СДЛА) использовали двухмерную эхокардиографию с доплеровским анализом. Оценка СДЛА основана на определении пиковой скорости регургитации на трехстворчатом клапане и расчете максимального градиента систолического давления между правым желудочком и правым предсердием на трикуспидальном клапане при помощи модифицированного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в правом предсердии.

### 2.5.3 Коррекция медикаментозной терапии

По результатам первичного обследования участникам в обеих группах была скорректирована терапия в соответствии с актуальными отечественными и зарубежными рекомендациями по лечению артериальной гипертензии.

Таблица 1 - Паттерны ночного снижения АД (суточный индекс)

Характер ночного снижения АД	Тип кривой АД	Суточный индекс, %
Нормальное	Диппер	10-20
Недостаточное	Нон-диппер	0-10
Ночная гипертензия	Найт-пикер	<0
Чрезмерное	Овер-диппер	>20

Пациентам в проспективной группе в случаях, когда это было клинически оправданно и целесообразно, намеренно отдавали предпочтение тем препаратам, которые показали в исследованиях максимально благоприятный метаболический профиль, наибольшую продолжительность действия и минимально выраженные побочные эффекты внутри своего класса. Среди блокаторов рецепторов к ангиотензину II препаратами выбора были телмисартан и азилсартан [5, 6, 130, 161, 160, 158, 161, 122, 53, 147, 161, 74, 90, 113]; среди препаратов-блокаторов кальциевых каналов большинство пациентов получали лерканидипин [24, 84, 81]; среди мочегонных препаратов – тиазидоподобные диуретики индапамид и хлорталидон [31, 130, 19, 9, 92]; среди препаратов из класса бета-адреноблокаторов - небиволол и карведилол [77, 21, 103, 178]. В случае необходимости мы включали в схему альфа<sub>1</sub>-адреноблокатор доксазозин [62, 137, 30, 151], показавший в исследованиях благоприятные эффекты при лечении пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Также учитывались индивидуальные особенности лекарственного анамнеза и коморбидного фона каждого пациента. Все пациенты приобретали данные препараты самостоятельно.

В ретроспективной группе большинство участников получили БРА валсартан и лозартан, а также БКК амлодипин, диуретики индапамид и торасемид, β-адреноблокаторы бисопролол и метопролол, α<sub>2</sub>-адреномиметик моксонидин.

Также в обеих группах большинство пациентов получили антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и статины с целью коррекции дислипидемии.

Через 8 недель (2 месяца) пациентов приглашали на повторное обследование. В ходе визита также проводили общеклиническое и физикальное обследование пациентов. На фоне ранее скорректированной терапии оценивали в динамике уровень офисного АД, выполняли СМАД, повторяли лабораторные исследования (липидный профиль, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевая кислота).

По результатам повторного обследования отдельным пациентам, не достигшим целевых показателей АД и липидного профиля, провели повторную незначительную коррекцию медикаментозной терапии.

#### **2.5.4 Интервьюирование по телефону**

Через 8 месяцев после повторного визита (10 месяцев от начала исследования) мы связывались с пациентами из обеих групп по телефону. В ходе звонка проводился опрос и устное заполнение опросников.

Участников просили сообщить следующие данные:

1. Уровень САД и ДАД за последние 2 недели по результатам ДМАД.
2. Актуальные антропометрические показатели: величина ОТ и вес на текущий момент. С учетом ранее полученных данных о росте, рассчитывался актуальный ИМТ.
3. Сердечно-сосудистые катастрофы (ИМ, ОНМК/ТИА, декомпенсация ХСН) если таковые имели место за прошедшие 8 месяцев.
4. Оценка приверженности антигипертензивной терапии по валидированному опроснику приверженности антигипертензивной терапии MMAS-8 (таблица 2).



Таблица 2 - Валидированный опросник приверженности антигипертензивной терапии MMAS-8

Вы иногда забываете принимать свои лекарства?	Да	Нет
Иногда люди не принимают свои лекарства не только из-за забывчивости. В последние 2 недели были дни, когда вы не принимали свои лекарства?	Да	Нет
Вы когда-нибудь нарушали режим приема препаратов или отменяли их, не уведомляя врача из-за того, что начинали плохо себя чувствовать при их приеме?	Да	Нет
Когда вы отправляетесь в поездку, или покидаете дом, бывает ли, что вы забываете взять свои лекарства с собой?	Да	Нет
Вчера вы приняли все свои лекарства?	Да	Нет
Если вы чувствуете, что вам стало лучше, или симптомы вашего заболевания под контролем, вы уменьшаете или прекращаете прием препаратов?	Да	Нет
Ежедневный прием лекарств для некоторых пациентов на самом деле неудобен. Вас когда-либо беспокоила или возмущала ваша привязанность к приему препаратов?	Да	Нет
Как часто вы забываете принимать препараты?	А. Никогда. Б. Крайне редко. В. Иногда. Г. Периодически. Д. Часто.	

Универсальный тест Мориски-Грина, состоящий из 4 вопросов, впервые был предложен в 1985 г. Он позволял оценить поведение человека в отношении приема лекарственных препаратов и широко использовался докторами и исследователями во многих странах. Несмотря на весьма скромные показатели чувствительности и специфичности (44 и 47% соответственно) в течение многих лет данный опросник

признавался эталонным тестом, позволяющим оценить приверженность терапии в рамках скрининга [115].

В 2008 г была представлена обновленная версия шкалы, которая состояла из 8 вопросов, MMAS-8. Эта шкала обладает значительно более высокой чувствительностью (93%) и несколько большей специфичностью (53%) [127, 12]. При отрицательном ответе на каждый вопрос пациент получает по 1 баллу (исключение – вопрос №5, в этом вопросе 1 балл начисляется за положительный ответ). На последний вопрос предлагается дать один из пяти вариантов ответа: 1 – никогда; 2 – крайне редко; 3 – иногда; 4 – периодически; 5 – часто, Один балл начисляется только за 1й вариант ответа (никогда). Количество баллов, равное 8, говорит о высокой приверженности терапии, 6-7 баллов свидетельствуют об умеренной приверженности, при сумме баллов <6 приверженность оценивается как низкая.

5. Детальная оценка приверженности терапии на основании структурированного интервью.

В ходе телефонного звонка каждого пациента (как из ретроспективной, так и из проспективной группы) просили сообщить количество, названия и дозировки препаратов, которые он ежедневно принимал на момент интервьюирования. Актуальную схему антигипертензивной терапии сравнивали с рекомендациями по лечению, полученными после повторной коррекции терапии 8 месяцев назад. На основании данной информации в обеих группах мы выделяли следующие подгруппы:

- А. Пациенты, продолжившие прием рекомендованной антигипертензивной терапии в полном объеме без замены/отмены препаратов.
- В. Замена/отмена одного препарата.
- С. Замена/отмена двух и более антигипертензивных препаратов.
- Д. Изменения дозировок препаратов.

Далее в ходе беседы участникам предлагали сообщить, кто инициировал изменение терапии: сам пациент, врач (кардиолог, терапевт) из стороннего ЛПУ,

куда пациент обращался в течение последних 8 месяцев после повторного наблюдения, либо постоянный лечащий врач (для проспективной группы).

1. Уровень физической активности, который оценивали на основании среднего количества минут ходьбы в неделю.

2. Соблюдение диеты. Пациентам предлагали оценить приверженность гипокалорийной диете по четырехбалльной шкале, где цифра 4 соответствовала максимально точному соблюдению диеты, цифра 3 - говорила о достаточно высокой, но не полной приверженности рекомендациям по питанию, цифра 2 соответствовала ситуации, когда пациент регулярно нарушал предписанную диету, а цифра 1 – о полном несоблюдении врачебных рекомендаций относительно рациона (таблица 3).

Таблица 3 - Оценка приверженности диете

4 балла	Полное соблюдение рекомендованной диеты
3 балла	Достаточно высокая, но неполная приверженность рекомендованной диете
2 балла	Регулярное нарушение диеты
1 балл	Полное несоблюдение рекомендованной диеты

1. Скрининг на наличие симптомов РПП проводился при помощи опросника EDE-QS (таблица 4) из 12 пунктов, (краткая форма опросника EDE-Q (The Eating Disorder Examination Questionnaire)). Валидность, надежность, и чувствительность сокращенного опросника были высоко оценены в ходе психометрического анализа и продемонстрировали высокую корреляцию с EDE-Q. Изначально сокращенный опросник разрабатывался как простой и чувствительный инструмент мониторинга тяжести симптомов РПП на психотерапевтических сессиях, однако в дальнейшем EDE-QS был валидирован в качестве скринингового опросника для выявления РПП широкого спектра [76]. По результатам опросника

можно набрать от 0 до 36 баллов. В исследованиях было продемонстрировано, что сумма баллов, равная 15 и более с высокой вероятностью говорит о наличии у пациента РПП, однако некоторые специалисты указывают более низкий порог, 13 баллов.

Таблица 4 - Опросник EDE-QS

	Как часто за последние 7 дней...	0 Дней	1-2 дня	3-5 дней	6-7 дней
1.	Вы пытались ограничить количество пищи, которую вы съедаете, специально, чтобы повлиять на ваш вес или фигуру (независимо от того, получилось у вас или нет)?	0	1	2	3
2.	Вы совсем ничего не ели длительное время (например, 8 или более часов бодрствования), чтобы повлиять на ваш вес или фигуру?	0	1	2	3
3.	Вы были так поглощены мыслями о пище, еде и калориях, что было сложно сконцентрироваться на том, чем вы обычно интересуетесь (например, работе, разговоре, чтении)?	0	1	2	3
4.	Вы были так поглощены мыслями о вашем весе или фигуре, что было сложно сконцентрироваться на том, чем вы обычно интересуетесь (например, работе, разговоре, чтении)?	0	1	2	3
5.	Вы испытывали осязаемый страх того, что вы можете набрать вес?	0	1	2	3
6.	Вы испытывали сильное желание похудеть?	0	1	2	3
7.	Вы пытались контролировать ваш вес или фигуру, вызывая тошноту (рвоту) или принимая слабительные?	0	1	2	3
8.	Вы одержимо занимались спортом, чтобы контролировать свой вес, фигуру или «лишний жир», или чтобы сжечь калории?	0	1	2	3
9.	Вы испытывали ощущение, что потеряли контроль над собственным питанием (во время приема пищи)?	0	1	2	3
10.	Как часто из этих дней (дней, во время которых вы испытывали ощущение, что потеряли контроль над собственным питанием) вы ели столько, что другие люди посчитали бы необычно крупной порцией для одного приема пищи?	0	1	2	3

## Продолжение Таблицы 4

11.	Влиял ли ваш вес или фигура на то, как вы думаете о себе как о человеке (оцениваете себя)?	0	1	2	3
12.	Насколько недовольны вы были вашим весом или фигурой?	0	1	2	3

1. Оценка уровня тревожности и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (таблица 5). Данная шкала была разработана Zigmond A.S., Snaith R.P. в 1983 году с целью первичного выявления невротической тревоги и депрессии у широкого круга соматических пациентов общеклинической практике [165]. Шкала состоит из двух блоков, отдельно оценивающих уровень тревожности и депрессии, каждый из которых содержит по 7 вопросов. Пациентам предлагали устно ответить на вопросы анкеты. Сумма баллов от 0 до 7 по каждому блоку говорит об отсутствии выраженных симптомов тревоги и депрессии, результат от 8 до 10 баллов свидетельствует о субклинических симптомах, и, наконец, в том случае, если пациент набрал 11 и более баллов следует говорить о клинически выраженной тревожности или депрессивном расстройстве [106].

Таблица 5 - Шкала HADS-A и HADS-D

№ вопроса	Тревога		№ вопроса	Депрессия	
1.		<b>Я испытываю напряжение, мне не по себе</b>	1.		<b>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</b>
	3	Все время		0	Определенно, это так
	2	Часто		1	Наверное, это так
	1	Время от времени, иногда		2	Лишь в малой степени, это так
	0	Совсем не испытываю		3	Это совсем не так
2.		<b>Я испытываю страх. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</b>	2.		<b>Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</b>
	3	Определенно это так, и страх очень сильный		0	Определенно, это так
	2	Да, это так, но страх не очень сильный		1	Наверное, это так
	1	Иногда, но это меня не беспокоит		2	Лишь в малой степени, это так
	0	Совсем не испытываю		3	Совсем не способен
3.		<b>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</b>	3.		<b>Я испытываю бодрость</b>
	3	Постоянно		3	Совсем не испытываю
	2	Большую часть времени		2	Очень редко
	1	Время от времени и не так часто		1	Иногда
	0	Только иногда		0	Практически все время

## Продолжение Таблицы 5

4.		<b>Я легко могу сесть и расслабиться</b>	4.		<b>Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</b>
	0	Определенно, это так		3	Практически все время
	1	Наверное, это так		2	Часто
	2	Лишь в очень малой степени это так		1	Иногда
	3	Совсем не способен		0	Совсем нет
5.		<b>Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</b>	5.		<b>Я не слежу за своей внешностью</b>
	0	Совсем не испытываю		3	Определенно, это так
	1	Иногда		2	Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
	2	Часто		1	Может быть, я стал меньше уделять этому времени
	3	Очень часто		0	Я слежу за собой так же, как и раньше
6.		<b>Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться</b>	6.		<b>Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</b>
	3	Определенно, это так		0	Точно так же, как и обычно
	2	Наверное, это так		1	Да, но не в той степени, как раньше
	1	Лишь в некоторой степени это так		1	В значительно меньшей степени, чем обычно
	0	Совсем не испытываю		0	Совсем так не считаю
7.		<b>У меня бывает внезапное чувство паники</b>	7.		<b>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы</b>
	3	Очень часто		0	Часто
	2	Довольно часто		1	Иногда
	1	Не так уж часто		2	Редко
	3	Совсем не бывает		3	Очень редко

Как уже упоминалось выше, важнейшей частью работы с проспективной группой было осуществление регулярной структурированной двусторонней обратной связи при помощи коротких сообщений каждые 2 недели через мессенджер, установленный на смартфоне или планшете. Структура обратной связи была выстроена следующим образом: после повторного визита пациентам предлагали вести ежедневный дневник (в электронном виде, либо на бумажном носителе). Дизайн дневника является личной разработкой автора (таблица 6). В данном дневнике присутствовали следующие пункты: показатели АД, полученные при домашнем измерении 2 р/сут; препараты, которые пациент принимал в течение дня с указанием дозировок (для удобства пациентов наименования конкретных препаратов заранее были указаны персонально для каждого участника, следовало лишь поставить отметку «+» под каждой датой напротив конкретного медикамента). Также в дневнике следовало отмечать количество минут физической активности в день, включая ходьбу и любые другие виды физической активности и оценивать приверженность рекомендованному плану питания по шкале от 1 до 4 (цифра 4 – полная приверженность, цифра 3 – достаточно высокая приверженность, цифра 2 регулярные нарушения рациона, цифра 1 – несоблюдение рекомендаций по питанию). Дополнительно, уже с целью самоконтроля, пациентам рекомендовали ежедневно вести пищевой дневник. Всем участникам предлагали придерживаться рациона DASH [55] (Dietary Approaches to Stop Hypertension – план питания, направленный на контроль АД, который был разработан совместно специалистами в области питания и сердечно-сосудистой медицины ведущих национальных институтов здоровья США в конце 20го века) и ограничения поваренной соли в рационе [160]. Распечатки с рекомендациями пациенты предварительно получили на руки. Один раз в 2 недели пациенты присылали лечащему доктору заполненный бланк дневника (сфотографированный бумажный носитель, либо электронный файл excel) по мессенджеру, в ответ получая короткие текстовые комментарии и рекомендации. Следует подчеркнуть, что, обратная связь носила исключительно мотивационный и общеинформационный характер.





Следует отметить, что пациенты из ретроспективной группы после повторного обследования также получили от лечащих врачей ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» подробные валидные рекомендации относительно медикаментозной терапии, питания, физической активности и других мероприятий, направленных на изменение образа жизни для улучшения состояния здоровья и качества жизни, однако в данной группе продолжительную обратную связь между пациентом и лечащим врачом не поддерживали.

## **2.6 Исследование эффективности телмисартана в составе многокомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением (дополнительное)**

### **2.6.1 Общеклиническое обследование**

Исходно все пациенты проходили следующие исследования:

1. Общеклинические обследования: сбор жалоб и анамнеза, включая историю набора избыточной массы тела, длительность и особенности течения АГ, анализ предшествующей медикаментозной терапии и коморбидного фона.
2. Физикальное исследование. Осмотр, аускультация, перкуссия и пальпация, регистрировались офисные показатели АД.
3. Оценка антропометрических показателей.

Регистрировали вес и рост пациентов, на основании которых рассчитывался ИМТ (индекс Кетле) по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$ , а также измеряли ОТ в см.

### **2.6.2 Лабораторное обследование**

Забор крови проводили из локтевой вены утром натощак, затем определяли следующие показатели: глюкозу, гликозилированный гемоглобин, креатинин,

общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и триглицериды, вч-СРБ и адипонектин. По сывороточной концентрации креатинина рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

### 2.6.3 Инструментальное обследование

Оборудование, используемое для проведения СМАД и сама методика проведения диагностической процедуры полностью соответствовали методам из основного исследования.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование также выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (компания-производитель - General Electric Medical Systems, USA) в двухмерном и М-режимах. Помимо основных параметров оценивали толщину эпикардального жира. Данный параметр оценивали, измеряя эхо-свободное пространство между висцеральным листком перикарда и миокардом за свободной стенкой ПЖ в парастернальной позиции по длинной оси в конце систолы.

После обследования пациентов рандомизировали в 2 группы (метод рандомизации – фиксированный, простой). Пациенты в основной группе вместо ранее принимаемого БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.) был назначен телмисартан в дозе 80 мг/сут. В группе сравнения участники продолжили прием ранее назначенного БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.). Вторым и третьим компонентами антигипертензивной схемы в обеих группах были индапамид 2,5 мг/сут и амлодипин 10 мг/сут.

Через 20 недель пациенты повторно прошли обследование, полностью повторяющее исходное.

## 2.7 Статистическая обработка данных

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде количества (числа) наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных.

Для изучения ассоциации категориальных переменных использовались тест  $\chi^2$  и точный тест Фишера. Для сравнения количественных переменных использовался тест Манна-Уитни. Для сравнения переменных, относящихся к одной и той же выборке (изменения параметров групп в динамике) для количественных переменных использовался критерий знаков и критерий Вилкоксона, а для категориальных переменных – точный тест Фишера и тест МакНемара. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции ( $\rho$ ) Спирмена. Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Для оценки различий силы корреляции использовались ранговые линейные регрессионные модели со взаимодействием. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Для изучения ассоциации между исходами лечения и возможными предикторами использовались однофакторные регрессионные модели, в качестве меры эффекта использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для количественных предикторов также проводился ROC-анализ, с оценкой площади под кривой с соответствующим 95% доверительным интервалом, пороговое значение предикторов оценивалось с использованием J-статистики Юдена.

Отбор предикторов в многофакторные логистические регрессионные модели осуществлялся с использованием метода пошагового исключения на основании значения информационного критерия Акаике (AIC). В качестве дискриминативных

и калибровочных характеристик полученных моделей использовались псевдо-R<sup>2</sup> Найджелкерке, площади под кривой и коэффициент DXY Соммерса. Оценка мультиколлинеарности предикторов осуществлялась с использованием фактора инфляции дисперсии (VIF), в качестве порогового значения VIF использовалось 10. Для оценки порогового значения предсказанной вероятности использовалась J-статистика Юдена. В качестве оценок классификации использовались точность, чувствительность и специфичность с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов

#### 3.1.1 Эпидемиологическая характеристика

В основном исследовании всего приняли участие 90 пациентов с висцеральным ожирением и истинной РАГ, из них 60 женщин и 30 мужчин (66,7% и 33,3% соответственно). В ретроспективную группу на основании анализа выписных эпикризов из архивных историй болезни вошли 60 пациентов (66,7% от общего числа участников), из них 46 женщин и 14 мужчин (76,7% и 23,3% от группы соответственно). Эти пациенты прошли обследование и лечение в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (г. Москва). В проспективную группу вошли 30 пациентов (33,3% от общего количества участников), из них 14 женщин и 16 мужчин (46,7% и 53,3% от группы соответственно). Все пациенты из проспективной группы наблюдались амбулаторно в клинике «Чайка» в филиале Белые Сады, г. Москва (ООО «Клиники Чайка»). Средний возраст участников исследования на момент включения составлял  $58,1 \pm 11,5$  лет, в ретроспективной группе –  $58,7 \pm 10,0$  лет, в проспективной –  $57,0 \pm 14,3$  года. Группы были однородны по возрасту и семейному положению, однако различались по половому соотношению, в ретроспективной группе преобладали женщины.

По сравнению с ретроспективной группой, в проспективной группе значительно большая доля участников была трудоустроена, 35% и 63,3% пациентов соответственно, ( $p < 0,05$ ). Также в проспективной группе по сравнению с ретроспективной, достоверно большее количество участников имели высшее образование: 80% и 50% соответственно. Клинико-демографические особенности групп подробно представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Исходные клинико-демографические характеристики групп

Переменные	Пациенты с висцеральным ожирением и РАГ (суммарно)	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
Количество пациентов	90	60 (66,7%)	30 (33,3%)	
Пол				
Женский - n (%)	60 (66,7)	46 (76,7)	14 (46,7)	<b>0,0083</b>
Мужской - n (%)	30 (33,3)	14 (23,3)	16 (53,3)	
Возраст (лет)	58,1±11,5	58,7±10,0	57,0±14,3	0,9590
Семейное положение				
Женат/замужем n (%)	58 (64,4)	39 (65)	19 (63,3)	0,8772
Холост/не замужем/вдова n (%)	32 (35,6)	21 (35)	11 (36,7)	
Уровень образования				
Среднее n (%)	36 (40)	30 (50)	6 (20)	<b>0,0094</b>
Высшее n (%)	54 (60)	30 (50)	24 (80)	
Трудоустроенность - n (%)	40 (44,4)	21 (35)	19 (63,3)	<b>0,0138</b>
Инвалидность II и III групп - n (%)	21 (23,3)	17 (28,3)	4 (13,3)	0,1851
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	41,2±7,0	42,9±7,6	37,7±4,0	<b>0,0008</b>
Окружность талии (см)	129,4±11	132,7±10,5	122,9 ±9,1	<b>0,0001</b>
Ожирение				
1 степени - n (%)	16 (17,8)	7 (11,7)	9 (30)	<b>&lt;0,0001</b> 0,09520 <b>&lt;0,0001</b>
2 степени - n (%)	28 (31,1)	15 (25)	13 (43,3)	
3 степени - n (%)	46 (51,1)	38 (63,3)	8 (26,7)	
% жировой ткани в организме	44,5±6,8	47,2±5,9	39,2±4,9	<b>&lt;0,0001</b>
Область жира внутренних органов (см <sup>2</sup> )	230,1±46,6	244,3±47,1	201,8±30,0	<b>&lt;0,0001</b>
СОАС – n (%)	22 (24,4)	11 (18,3)	11 (36,7)	0,0710

Продолжение Таблицы 7

Стенозирующий атеросклероз	36 (40)	22 (36,7)	14 (46,7)	0,4936
ОНМК/ТИА в анамнезе	10 (11,1)	6 (10)	4 (13,3)	0,3726
Перенесенный ИМ	8 (8,9)	7 (11,7)	1 (3,3)	0,2606
ФП	13 (14,4)	7 (11,7)	6 (20)	0,3453
ХСНснФВ	5 (5,6)	5 (8,3)	0 (0)	1
СД 2 типа	21 (23,3)	14 (23,3)	7 (23,3)	1

С целью набора запланированного количества участников (N=60) в ретроспективную группу мы проанализировали в архиве 1091 медицинскую карту пациентов с признаками ВО и АГ в анамнезе. На основании данных, представленных в картах, изначально мы отобрали 151 эпикриз пациентов с предполагаемой РАГ (13,8% от общего числа эпикризов пациентов с ожирением и АГ в анамнезе). В ходе дальнейшего изучения документации мы исключили еще 91 карту. В частности, у 52 (4,8%) пациентов были диагностированы симптоматические гипертензии (у 1 человека выявлен первичный гиперальдостеронизм, у 7 пациентов - вазоренальная гипертензия, у 44 стойкое повышение АД, вероятно, было обусловлено ХБП продвинутой стадии (3б и выше). 39 пациентов не были включены в дальнейшее исследование в связи с подтвержденной псевдорезистентностью (на фоне скорректированной оптимальной трехкомпонентной терапии в адекватных дозировках у этих пациентов достигнута нормализация АД). Таким образом, только 5,5% пациентов с ожирением, страдающих АГ, соответствовали критериям истинной РАГ, все они были включены в исследование [6].





Рисунок 3 - Структура популяции пациентов с артериальной гипертензией и висцеральным ожирением в анамнезе (анализ выполнен в рамках набора участников в ретроспективную группу)

Представить аналогичные данные по проспективной выборке не представилось возможным, т.к. большинство пациентов были направлены докторами из других ЛПУ, где уже был проведен отбор в соответствии с критериями истинной РАГ.

У всех участников исследования исходно диагностировали ожирение 1-3 степени, однако в ретроспективной группе у пациентов достоверно чаще выявляли морбидное ожирение (ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ), соответственно, в ретроспективной группе был несколько больше ИМТ ( $p < 0,05$ ).

Все пациенты исходно имели признаки абдоминального (висцерального) ожирения: в ретроспективной группе минимальная величина окружности талии была 113 см, в проспективной – 106 см. Область жира внутренних органов, отражающая площадь висцеральной жировой ткани, по данным биоимпедансометрии в ретроспективной группе составила  $244,3 \pm 47,1$  см<sup>2</sup> (минимальное значение в группе -  $140,7$  см<sup>2</sup>), в проспективной группе –  $201,8 \pm 30,0$  см<sup>2</sup> (минимальное значение в группе -  $158,5$  см<sup>2</sup>). В норме данный показатель не должен превышать  $100$  см<sup>2</sup>, таким образом, указанные результаты подтверждают наличие висцерального ожирения у всех участников исследования в обеих группах,

однако в ретроспективной группе висцеральное ожирение было достоверно более выраженным ( $p < 0,05$ ).

40% пациентов, включенных в исследование, имели стенозирующий атеросклероз в анамнезе, причем 11,1% пациентов на момент включения в исследование уже перенесли ОНМК/ТИА, 8,9% - ИМ, 24,4% участников страдали СОАС той или иной степени тяжести, подтвержденный результатами полисомнографии, также у 24,4% пациентов была ФП в анамнезе, все пациенты имели ГЛЖ, 47,8% пациентов страдали ХСН с сохраненной ФВ, у 23,3% имел место СД 2 типа. Статистически достоверных различий по коморбидному фону между группами выявлено не было.

По результатам ЭХО-КГ у всех участников исследования выявлены признаки ГЛЖ, средние значения ИММЛЖ в ретроспективной группе составили  $124,5 \pm 22,7$  г/м<sup>2</sup>,  $125,7 \pm 25,6$  г/м<sup>2</sup>, в проспективной -  $122,2 \pm 15,4$  г/м<sup>2</sup>, статистической разницы в степени выраженности ГЛЖ между группами не отмечено.

СДЛА по данным ЭХО-КГ составило в ретроспективной группе  $32,7 \pm 10,9$  мм рт. ст., в проспективной -  $29,2 \pm 7,4$  мм рт. ст., достоверных различий в величине СДЛА между группами выявлено не было.

### **3.1.2 Исходное исследование уровня артериального давления по данным офисных измерений и по результатам суточного мониторинга**

При включении в исследование в обеих группах выполняли офисное измерение АД, результаты в дальнейшем подтверждали при помощи СМАД.

Средние исходные показатели офисного САД и ДАД в общей выборке составили  $160,0 \pm 17,1/98,4 \pm 7,9$  мм рт. ст.,  $157,8 \pm 16,8/97,7 \pm 8,5$  мм рт. ст. в ретроспективной группе и  $164,3 \pm 17,3/99,8 \pm 6,4$  мм рт. ст. в проспективной. Достоверных статистических различий по уровню офисного САД и ДАД между группами не выявлено.

Мы посчитали нецелесообразным указывать степень АГ у пациентов, т.к. все участники на момент включения длительно принимали многокомпонентную

антигипертензивную терапию, в результате зарегистрированные значения АД не являлись нативными, а были достигнуты на фоне медикаментозного лечения.

По результатам СМАД анализировали показатели среднесуточного АД и суточный индекс АД. Среднесуточные показатели САД и ДАД в ретроспективной группе составили  $155,7 \pm 9,9 / 94,0 \pm 4,9$  мм рт. ст., в проспективной –  $155,2 \pm 9,8 / 97,2 \pm 5,0$  мм рт. ст. В проспективной группе уровень среднесуточного ДАД исходно был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), по другим параметрам статистически значимых различий выявлено не было. В таблице 8 представлены основные показатели исходного СМАД.

В ретроспективной группе исходно недостаточное снижение САД в ночные часы по данным СМАД отметили у 23 (38,3%) пациентов, ДАД – у 26 (43,3%) человек. В проспективной группе выявлено 9 (30%) нон-дипперов по САД и 11 (36,6%) по ДАД, различия статистически не достоверны.

25 (41,7%) пациентов в ретроспективной группе и 13 (43,3%) в проспективной исходно являлись найт-пикерами по САД, 19 (31,7%) и 11 (36,7%) – соответственно по ДАД.

Нормальная суточная динамика САД и ДАД исходно была отмечена только у 12 (20%) и 15 (25%) пациентов в ретроспективной группе и у 8 (26,7%) и 8 (26,7%) в проспективной группе соответственно.

Таблица 8 - Исходные показатели офисного измерения АД и СМАД

Переменные	Пациенты с висцеральным ожирением и РАГ (суммарно)	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
САД (офисные значения) мм рт. ст.	$160,0 \pm 17,1$	$157,8 \pm 16,8$	$164,3 \pm 17,3$	0,0755
ДАД (офисные значения) мм рт. ст.	$98,4 \pm 7,9$	$97,7 \pm 8,5$	$99,8 \pm 6,4$	0,1014

Продолжение Таблицы 8

САД среднесут. (СМАД) мм рт. ст.	155,5±9,8	155,7±9,9	155,2±9,8	0,8270
ДАД среднесут. (СМАД) мм рт. ст.	95,1±5,1	94,0±4,9	97,2±5,0*	<b>0,0016</b>
Сут.индекс САД %	2,1±8,1	2,1±8,1	2,0±8,0	0,7318
Сут. индекс ДАД %	4,1±8,5	4,2±8,8	3,7±8,1	0,7971

### 3.1.3 Результаты лабораторных анализов, полученных при первом обследовании

Результаты лабораторных исследований, выполненных при включении в исследование, представлены в таблице 9. Статистически значимых различий по уровню глюкозы натощак, HbA1c, мочевой кислоты и СКФ, рассчитанной на основании сывороточной концентрации креатинина по формуле СКD-EPI, не отмечено. Концентрация АЛТ и АСТ была несколько выше у пациентов проспективной группы ( $p < 0,05$ ).

Исходно в проспективной группе был достоверно выше уровень общего холестерина ( $p < 0,05$ ), однако преимущественно за счет более высокого уровня ЛПВП. Также в проспективной группе отмечена достоверно более высокая исходная сывороточная концентрация триглицеридов. Следует отметить, что при включении в исследование в ретроспективной группе пациенты получали статины достоверно чаще по сравнению с участниками из ретроспективной группы (63,3% и 33,3% соответственно).

### 3.1.4 Исходная медикаментозная терапия

Первое обследование выполняли на фоне приема многокомпонентной медикаментозной антигипертензивной схемы. Все пациенты из обеих групп получали ИАПФ/БРА, диуретик (тиазидный/тиазидоподобный/петлевой) и БКК. Исходно в ретроспективной групп участники принимали в среднем  $3,9 \pm 0,8$  антигипертензивных препаратов, а в проспективной –  $3,9 \pm 0,7$  препаратов. В таблицах 10 и 11 представлена исходная медикаментозная терапия.

Таблица 9 - Показатели лабораторных анализов при исходном обследовании

Переменные	Пациенты с висцеральным ожирением и РАГ (суммарно)	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
СКФ (формула СКД-ЕPI) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79,8±18,5	80,6±18,8	78,3±18,0	0,8944
Общий холестерин (ммоль/л)	5,2±1,2	4,9±1,1	5,7±1,1	<b>0,0025</b>
ЛПНП (ммоль/л)	3,9±4,5	3,9±5,5	3,7±0,9	0,0584
ЛПВП (ммоль/л)	1,2±0,4	1,1±0,3	1,5±0,3	<b>&lt;0,0001</b>
Триглицериды (ммоль/л)	1,9±0,9	1,7±0,9	2,2±0,8	<b>0,0015</b>
Глюкоза (ммоль/л)	5,9±1,0	5,9±1,2	5,9±0,6	0,1883
Мочевая кислота (мкмоль/д)	399,4±103,1	399,6±96,3	398,8±117,2	0,9148
АСТ (ммоль/л)	25,7±12,6	22,4±10,2	32,3±14,3	<b>0,0002</b>
АЛТ (ммоль/л)	24,9±13,1	22,1±12,1	30,5±13,4	<b>0,0015</b>

Таблица 10 - Исходная антигипертензивная терапия (классы препаратов)

Группы препаратов	Все пациенты	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
БРА (исходно) - n (%)	61 (67,8)	42 (70,0)	19 (63,3)	0,6333
Тиазиды (исходно) – n (%)	75 (83,3)	48 (80,0)	27 (90,0)	0,1140
Группы препаратов	Все пациенты	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
Петлевые диуретики (исходно) - n (%)	17 (18,9)	13 (21,7)	4 (13,3)	0,4046
БКК (исходно) n - (%)	90 (100,0)	60 (100,0)	30 (100,0)	-
ИАПФ (исходно) - n (%)	30 (33,3)	18 (30,0)	12 (40,0)	0,3542
Бета-блокаторы (исходно) - n (%)	50 (55,6)	31 (51,7)	19 (63,3)	0,3699
Статины (исходно) n - (%)	48 (53,3)	38 (63,3)	10 (33,3)	<b>0,0130</b>
Антагонисты МКР (исходно) - n (%)	9 (10,0)	7 (11,7)	2 (6,7)	0,7122
$\alpha_2$ -адреномиметик ц. д. (исходно) - n (%)	17 (18,9)	13 (21,7)	4 (13,3)	0,4046
$\alpha_1$ -адреноблокаторы (исходно) - n (%)	3 (3,3)	2 (3,3)	1 (3,3)	1

Таблица 11 - Исходная антигипертензивная терапия (наименования препаратов)

Препарат	Все пациенты	Ретроспективная группа	Проспективная группа
<b>БРА (исходно)</b>			
Лозартан - n (% от принимающих БРА в группе)	30 (49.2)	22 (52.4)	8 (42.1)
Валсартан - n (% от принимающих БРА в группе)	24 (39.3%)	17 (40.5)	7 (36.8)
Кандесартан - n (% от принимающих БРА в группе)	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (21.1)
Олмесартан - n (% от принимающих БРА в группе)	1 (1.6)	1 (2.4)	0 (0.0)
Телмисартан - n (% от принимающих БРА в группе)	1 (1.6)	1 (2.4)	0 (0.0)

## Продолжение Таблицы 11

Эпросартан - n (% от принимающих БРА в группе)	1 (1.6)	1 (2.4)	0 (0.0)
<b>Тиазиды (исходно)</b>			
Гидрохлортиазид - n (% от принимающих тиазиды в группе)	62 (82.7)	40 (83.3)	22 (81.5)
Индапамид - n (% от принимающих тиазиды в группе)	13 (17.3)	8 (16.7)	5 (18.5)
<b>Петлевые диуретики (исходно)</b>			
Торасемид - n (% от группы)	17 (18,9)	13 (21,7)	4 (13,3)
<b>Блокаторы кальциевых каналов (исходно)</b>			
Амлодипин - n (% от принимающих БКК в группе)	61 (67.8)	41 (68.3)	20 (66.7)
Нифедипин - n (% от принимающих БКК в группе)	13 (14.4)	7 (11.7)	6 (20.0)
Лерканидипин - n (% от принимающих БКК в группе)	8 (8.9)	7 (11.7)	1 (3.3)
Фелодипин - n (% от принимающих БКК в группе)	7 (7.8)	4 (6.7)	3 (10.0)
Дилтиазем - n (% от принимающих БКК в группе)	1 (1.1)	1 (1.7)	0 (0.0)
<b>ИАПФ (исходно)</b>			
Периндоприл - n (% от принимающих ИАПФ в группе)	12 (40.0)	9 (50.0)	3 (25.0)
Лизиноприл - n (% от принимающих ИАПФ в группе)	7 (23.3)	6 (33.3)	1 (8.3)
Эналаприл - n (% от принимающих ИАПФ в группе)	5 (16.7)	1 (5.6)	4 (33.3)
Моноприл - n (% от принимающих ИАПФ в группе)	3 (10.0)	1 (5.6)	2 (16.7)
Рамиприл - n (% от принимающих ИАПФ в группе)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
Фозиноприл - n (% от принимающих ИАПФ в группе)	1 (3.3)	1 (5.6)	0 (0.0)
<b>β-адреноблокаторы (исходно)</b>			
Бисопролол - n (% от принимающих β-адреноблокаторы в группе)	32 (64.0)	20 (64.5)	12 (63.2)
Метопролол - n (% от принимающих β-адреноблокаторы в группе)	9 (18.0)	5 (16.1)	4 (21.1)

Продолжение Таблицы 11

Карведилол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	3 (6.0)	3 (9.7)	0 (0.0)
Небиволол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	3 (6.0)	1 (3.2)	2 (10.5)
Атенолол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	2 (4.0)	2 (6.5)	0 (0.0)
Бетаксолол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
<b>Антагонисты МКР (исходно)</b>			
Спиронолактон - n (% от принимающих антагонисты МКР в группе)	8 (88.9)	6 (85.7)	2 (100.0)
Эплеренон - n (% от принимающих антагонисты МКР в группе)	1 (11.1)	1 (14.3)	0 (0.0)
<b><math>\alpha_2</math>-адреноблокатор ц.д. (исходно)</b>			
Моксонидин) - n (%)	17 (18,9)	13 (21,7)	4 (13,3)
<b><math>\alpha_1</math>-адреноблокатор (исходно)</b>			
Доксазозин - n (%)	3 (3,3)	2 (3,3)	1 (3,3)

Исходно мы включали в исследование только тех участников, которые принимали антигипертензивные препараты либо в высоких терапевтических, либо в максимальных переносимых дозировках.

На основании анамнестических данных нам стало известно, что 9 человек (15%) из ретроспективной и 5 человек (16,7%) из проспективной группы периодически проходили курсовое лечение НПВС, пероральными ГКС и таргетными иммунными препаратами по поводу различных заболеваний (обострений бронхиальной астмы, остеоартрозов различной локализации, ревматоидного артрита), однако на момент первого и второго обследования, а также в течение двух недель предшествующих звонку, никто из пациентов не получал систематически препараты из указанных групп.



### 3.2 Коррекция антигипертензивной терапии по результатам первого обследования

По результатам первого обследования пациентам в обеих группах скорректировали медикаментозную терапию в соответствии с актуальными отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии, а также дали подробные рекомендации по модификации образа жизни: изменению пищевого рациона с целью снижения массы тела, коррекции дислипидемии и углеводного обмена, увеличению физических нагрузок; особый акцент был сделан на необходимости ограничения поваренной соли.

После коррекции терапии на основании результатов первого обследования участники из ретроспективной группы принимали уже  $4,8 \pm 0,6$  препаратов (исходно  $3,9 \pm 0,8$ ), а в проспективной –  $4,7 \pm 0,7$  медикаментов (исходно  $3,9 \pm 0,7$ ), в обеих группах у большей части участников антигипертензивная схема включала 5 препаратов.

В рамках оптимизации медикаментозной схемы в проспективной группе большинство пациентов получили БРА азилсартан (66,7%) и телмисартан (33,3%), БКК лерканидипин (86,7%), диуретики индапамид (40%) и хлорталидон (60%), антагонисты МКР спиронолактон (96,7%),  $\beta$ -адреноблокаторы небиволол (61,5%) и карведилол (23,1%),  $\alpha_1$ -адреноблокатор доксазозин (26,7%).

В свою очередь пациентам из ретроспективной группы, которые проходили лечение в 2018-2021 гг. в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», чаще всего назначали БРА валсартан (57,9%) и лозартан (26,3%), БКК амлодипин (61,7%), диуретики индапамид (61,7%) и торасемид (36,6%),  $\beta$ -адреноблокаторы бисопролол (61%) и метопролол (15,4%),  $\alpha_2$ -адреномиметик центрального действия моксонидин (21,7%) и антагонист МКР спиронолактон (90%).

В обеих группах рекомендовали к приему доксазозин только в качестве четвертого, пятого или шестого препарата в схеме при недостаточной

эффективности прежней комбинации, либо противопоказаниях к назначению препаратов первых линий.

Особенности скорректированной антигипертензивной терапии в группах отражены в таблицах 12 и 13.

Следует отметить, что после тщательного изучения анамнеза и исключения противопоказаний ряду пациентов в обеих группах рекомендовали терапию аналогами ГПП-1, как для лечения СД 2 типа, так и в качестве вспомогательного препарата для снижения массы тела. В ретроспективной группе лечение препаратами из этого класса начали 2 человека (3,3%), в проспективной группе - 9 человек (30%). В ретроспективной группе оба пациента получали препарат Лираглутид в дозировке 1,8 и 3 мг/сут, в проспективной группе 5 пациентов (55,6% от всех, получающих аналоги ГПП-1 в группе) получали лираглутид в дозировке 3 мг/сут и 4 пациента (44,4%) – семаглутид в дозировке 1 мг/нед.

Таблица 12 - Антигипертензивная терапия после первой коррекции схемы (классы препаратов)

Группа препаратов	Все пациенты	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
БРА (после коррекции терапии)- n (%)	65 (72,2)	38 (63,3)	27 (90,0)	<b>0,0114</b>
Тиазиды (после коррекции терапии) - n (%)	68 (75,6)	38 (63,3)	30 (100,0)	<b>&lt;0,0001</b>
Петлевые диуретики (после коррекции терапии) - n (%)	22 (24,4)	22 (36,7)	0 (0,0)	<b>&lt;0,0001</b>
БКК (после коррекции терапии) - n (%)	90 (100,0)	60 (100,0)	30 (100,0)	-
ИАПФ (после коррекции терапии) - n (%)	25 (27,8)	22 (36,7)	3 (10,0)	<b>0,0114</b>
β-адреноблокаторы (после коррекции терапии) - n (%)	54 (60,0)	41 (68,3)	13 (43,3)*	<b>0,0390</b>

## Продолжение Таблицы 12

антагонисты МКР (после коррекции терапии) - n (%)	83 (92,2)	54 (90,0)	29 (96,7)	0,4170
α <sub>2</sub> -адреномиметик ц. д. (после коррекции терапии) - n (%)	13 (14,4)	13 (21,7)	0 (0,0)	<b>0,0038</b>
α <sub>1</sub> -адреноблокатор (после коррекции терапии) - n (%)	12 (13,3)	4 (6,7)	8 (26,7)	<b>0,0175</b>

Таблица 13 - Антигипертензивная терапия после первой коррекции схемы (наименования препаратов)

Препарат	Все пациенты	Ретроспективная группа	Проспективная группа
<b>БРА (после коррекции терапии)</b>			
Валсартан - n (% от принимающих БРА в группе)	22 (33.8)	22 (57.9)	0 (0.0)
Азилсартан - n (% от принимающих БРА в группе)	18 (27.7)	0 (0.0)	18 (66.7)
Телмисартан - n (% от принимающих БРА в группе)	11 (16.9)	2 (5.3)	9 (33.3)
Лозартан - n (% от принимающих БРА в группе)	10 (15.4)	10 (26.3)	0 (0.0)
Кандесартан - n (% от принимающих БРА в группе)	2 (3.1)	2 (5.3)	0 (0.0)
Ирбесартан - n (% от принимающих БРА в группе)	1 (1.5)	1 (2.6)	0 (0.0)
Эпросартан - n (% от принимающих БРА в группе)	1 (1.5)	1 (2.6)	0 (0.0)
<b>Тиазиды (после коррекции терапии)</b>			
Индапамид - n (% от принимающих тиазиды в группе)	49 (72.1)	37 (97.4)	12 (40.0)
Хлорталидон - n (% от принимающих тиазиды в группе)	18 (26.5)	0 (0.0)	18 (60.0)
Гидрохлортиазид - n (% от принимающих тиазиды в группе)	1 (1.5)	1 (2.6)	0 (0.0)
<b>Петлевые диуретики (после коррекции терапии)</b>			
Торасемид - n (% от принимающих петлевые диуретики в группе)	22 (100.0)	22 (100.0)	0 (0.0)

## Продолжение Таблицы 13

<b>БКК (после коррекции терапии)</b>			
Лерканидипин - n (% от принимающих БКК в группе)	43 (47.8)	17 (28.3)	26 (86.7)
Амлодипин - n (% от принимающих БКК в группе)	41 (45.6)	37 (61.7)	4 (13.3)
Нифедипин - n (% от принимающих БКК в группе)	3 (3.3)	3 (5.0)	0 (0.0)
Фелодипин - n (% от принимающих БКК в группе)	2 (2.2)	2 (3.3)	0 (0.0)
Дилтиазем - n (% от принимающих БКК в группе)	1 (1.1)	1 (1.7)	0 (0.0)
<b>ИАПФ (после коррекции терапии)</b>			
Периндоприл - n (% от принимающих БКК в группе)	14 (56.0)	11 (50.0)	3 (100.0)
Лизиноприл - n (% от принимающих БКК в группе)	10 (40.0)	10 (45.5)	0 (0.0)
Эналаприл - n (% от принимающих БКК в группе)	1 (4.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
<b><math>\beta</math>-адреноблокаторы (после коррекции терапии)</b>			
Бисопролол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	25 (46.3)	25 (61.0)	0 (0.0)
Небиволол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	12 (22.2)	4 (9.8)	8 (61.5)
Метопролол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	9 (16.7)	7 (17.1)	2 (15.4)
Карведилол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	7/54 (13.0%)	4/41 (9.8%)	3 (23.1)
Бетаксоллол - n (% от принимающих $\beta$ -адреноблокаторы в группе)	1 (1.9)	1 (2.4)	0 (0.0)
<b>Антагонисты МКР (после коррекции терапии)</b>			
Спиронолактон - n (% от принимающих антагонисты МКР в группе)	75 (90.4)	51 (94.4)	24 (82.8)
Эплеренон - n (% от принимающих антагонисты МКР в группе)	8 (9.6)	3 (5.6)	5 (17.2)
<b><math>\alpha_2</math>-адреноблокаторы ц. д. (после коррекции терапии)</b>			
Моксонинин - n (% от принимающих $\alpha_2$ -блокаторы в группе)	13 (14,4)	13 (21,7)	0 (0,0)

## Продолжение Таблицы 13

<b><math>\alpha_1</math>-адреноблокаторы (после коррекции терапии)</b>			
Доксазозин - n (% от принимающих $\alpha_1$ -блокаторы в группе)	12 (13,3)	4 (6,7)	8 (26,7)

### 3.3 Результаты повторного обследования

Повторное обследование проводили через 8 недель после коррекции терапии, оно включало измерение офисного АД, СМАД на фоне скорректированной терапии, а также оценку лабораторных показателей в динамике (аналогичных тем, которые исследовали исходно).

#### 3.3.1 Влияние коррекции терапии на показатели артериального давления

При повторном обследовании у пациентов в обеих группах отмечено выраженное снижение как значений САД и ДАД при офисных измерениях, так и показателей среднесуточного САД и ДАД по результатам СМАД ( $p < 0,05$ ), однако в проспективной группе снижение как офисных значений САД и ДАД, так и среднесуточных показателей по данным СМАД было достоверно более существенным ( $p < 0,05$ ).

Так, офисное САД и ДАД в ретроспективной группе снизилось на 17,5 мм рт. ст. (на 11,1%) и 10,8 мм рт. ст. (на 11,0%) соответственно, со  $157,8 \pm 16,8 / 97,7 \pm 8,5$  мм рт. ст. до  $140,3 \pm 9,9 / 86,9 \pm 8,9$  мм рт. ст. В свою очередь, в проспективной группе офисное САД и ДАД снизилось на 40 мм рт. ст. (на 24,3%) и 21,5 мм рт. ст. (на 21,5%), со  $164,3 \pm 17,3 / 99,8 \pm 6,4$  мм рт. ст. до  $124,3 \pm 9,8 / 78,3 \pm 6,3$  мм рт. ст. В ретроспективной группе при повторном визите целевые показатели офисного САД ( $< 140$  мм рт. ст.) отмечены у 20 пациентов (33,3%) в ретроспективной группе и у 26 пациентов (86,7%) в проспективной; целевые показатели офисного ДАД ( $< 90$  мм

рт. ст.) зарегистрированы у 27 пациентов (45%) в ретроспективной группе и у 28 человек (93,3%) в проспективной (рисунки 4 и 5).

По результатам повторного СМАД, выполненного через 8 недель после коррекции терапии среднесуточные показатели САД и ДАД снизились в ретроспективной группе на 20 мм рт. ст. (на 12,8%) и 11,4 мм рт. ст. (на 12,1%) соответственно, со  $155,7 \pm 9,9 / 94,0 \pm 4,9$  мм рт. ст. до  $135,7 \pm 16,2 / 82,6 \pm 10,0$  мм рт. ст., в свою очередь, в проспективной группе среднесуточное САД и ДАД снизились на 28,1 мм рт. ст. (на 18,1%) и 20,9 мм рт. ст. (на 21,5%), со  $155,1 \pm 9,8 / 97,2 \pm 5,0$  до  $127,0 \pm 7,3 / 76,3 \pm 7,4$  мм рт. ст. (рисунки 6 и 7).

Хотелось бы подчеркнуть, что целевых показателей среднесуточного САД по данным СМАД ( $<130$  мм рт. ст.) достигли 66,7% пациентов (20 человек) в проспективной группе и только 35% (21 человек) - в ретроспективной, в свою очередь, целевые среднесуточные показатели ДАД ( $<80$  мм рт. ст.) при повторном СМАД зарегистрированы у 60% участников (18 человек) в проспективной группе и только 36,7% (22 человек) - в ретроспективной. Очевидно, что проспективной группе пациенты достоверно чаще достигали целевых среднесуточных показателей как САД, так и ДАД ( $p < 0,05$ ) [6].

Также по результатам повторного СМАД мы отметили статистически значимое повышение суточного индекса как САД, так и ДАД в проспективной группе ( $p < 0,05$ ), однако между группами достоверные различия отмечены только по показателю суточного индекса САД ( $p < 0,05$ ) (рисунки 8 и 9).

Как уже упоминалось выше, недостаточное снижение АД ( $<10\%$ ) в ночные часы ассоциировано с повышенными рисками ССО.

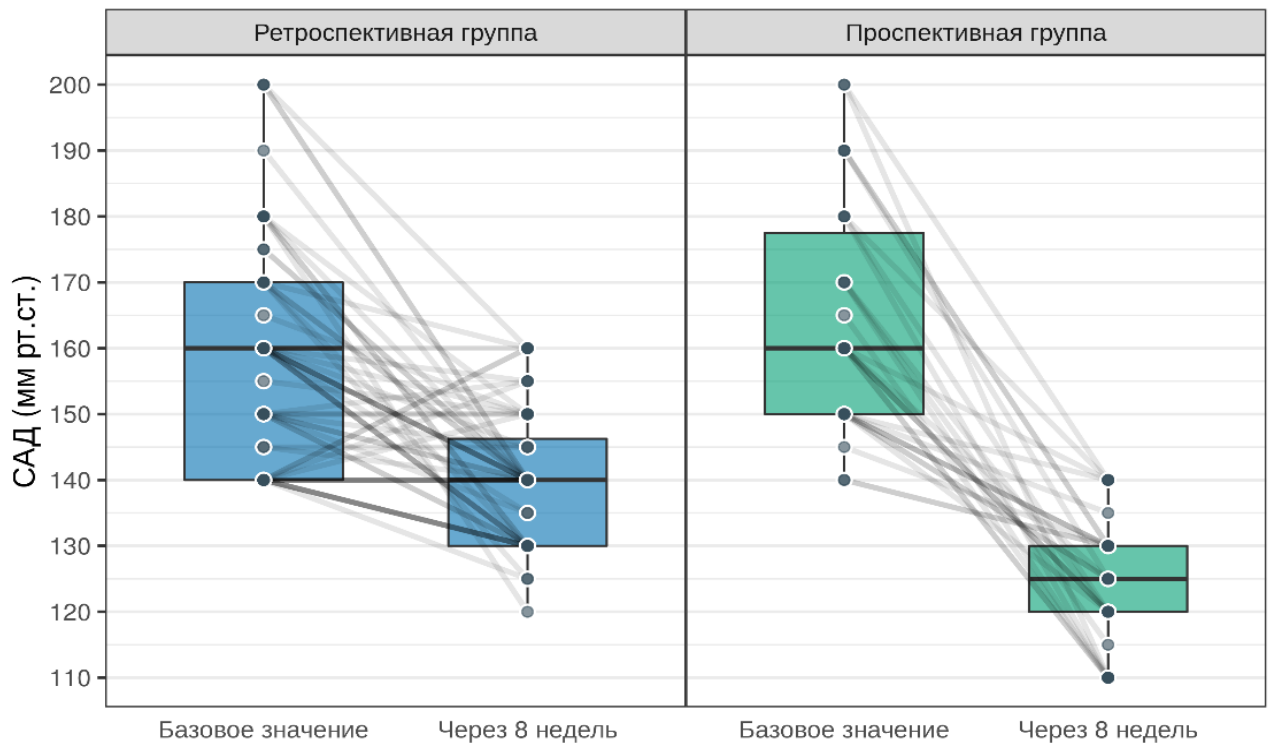


Рисунок 4 - Динамика показателей офисного САД за 8 недель

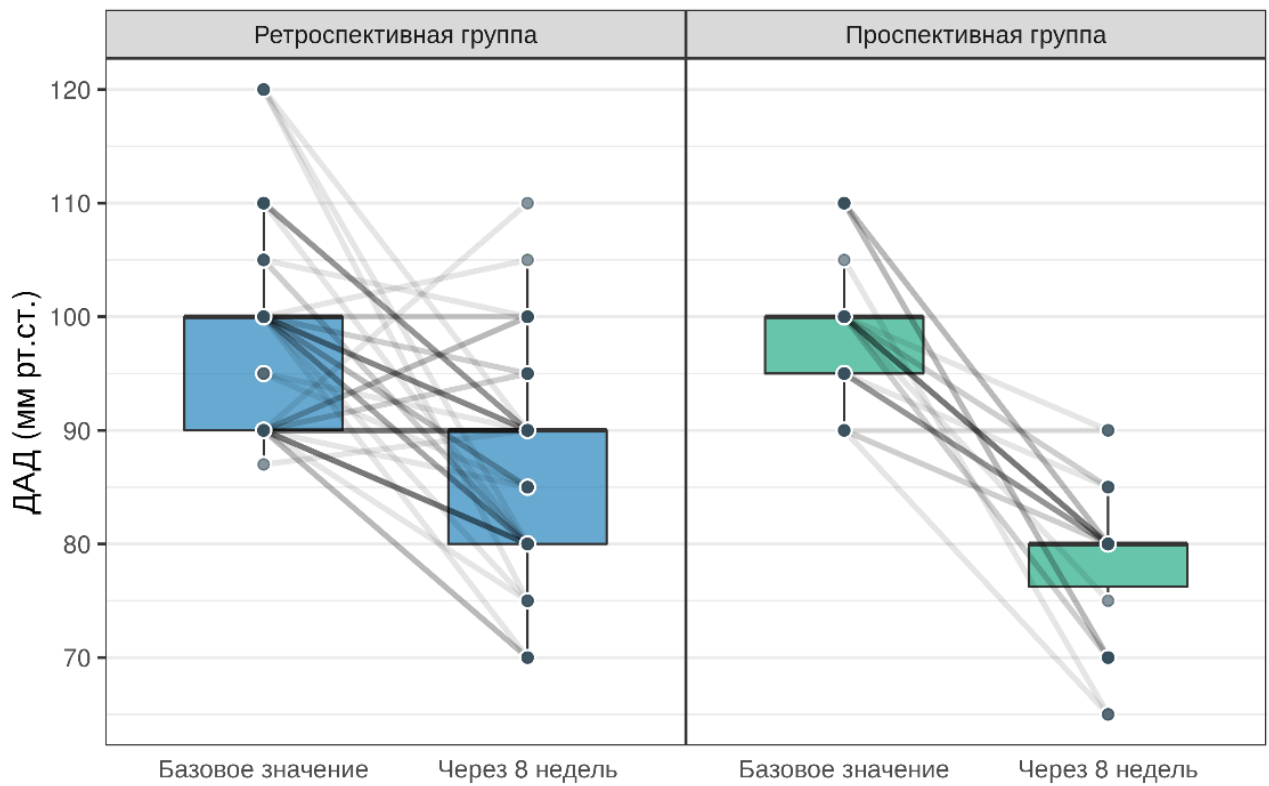


Рисунок 5 - Динамика показателей офисного ДАД за 8 недель

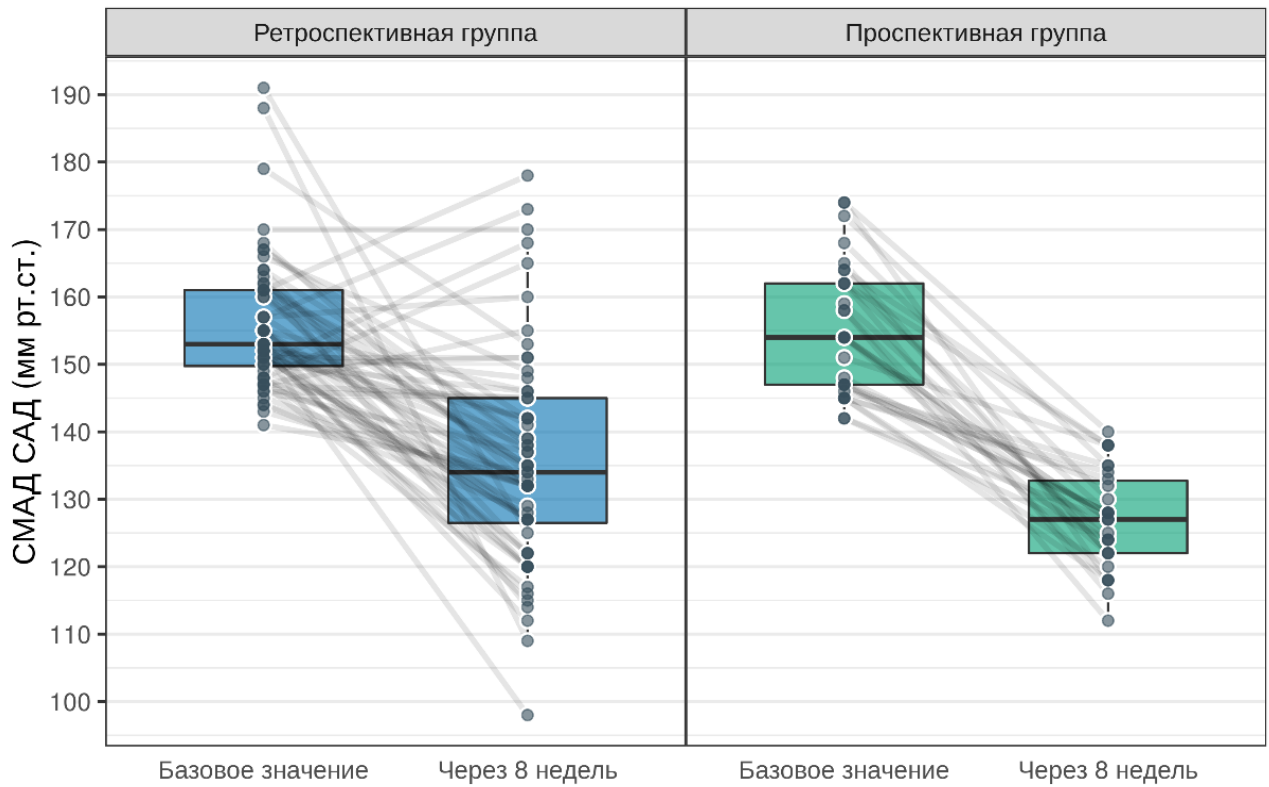


Рисунок 6 - Динамика показателей среднесуточного САД по результатам СМАД за 8 недель

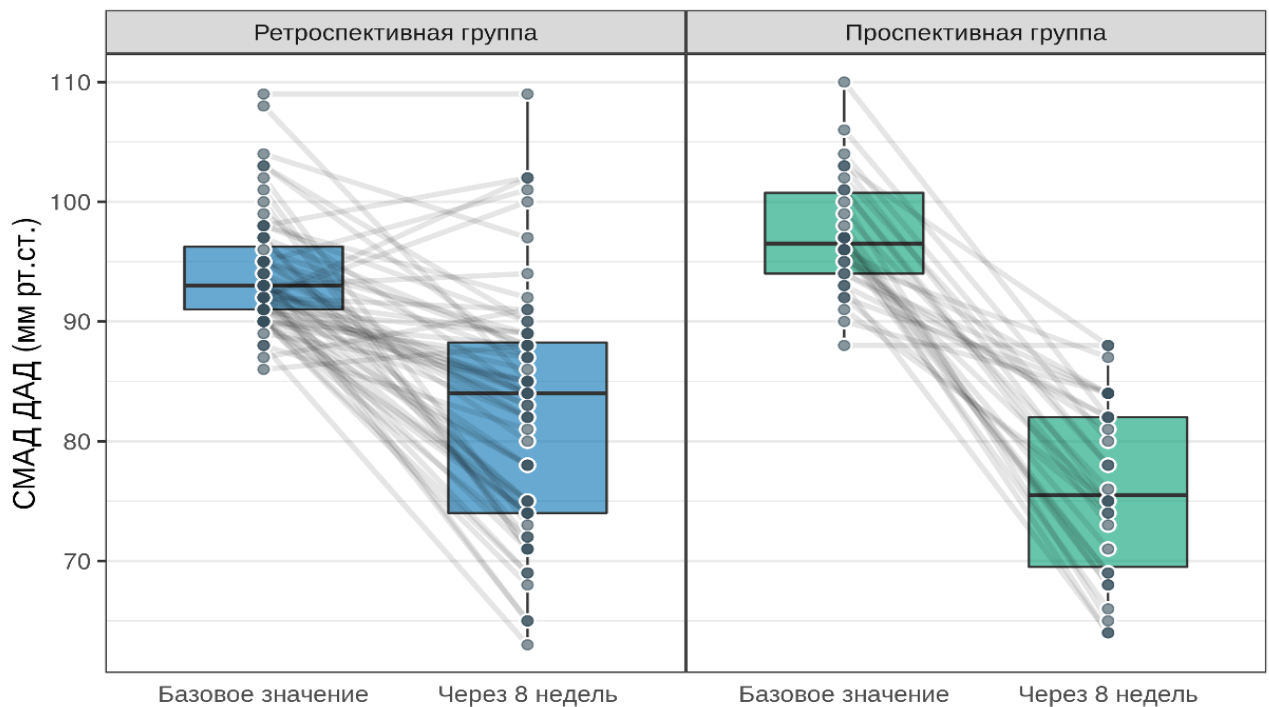


Рисунок 7 - Динамика показателей среднесуточного ДАД по результатам СМАД за 8 недель



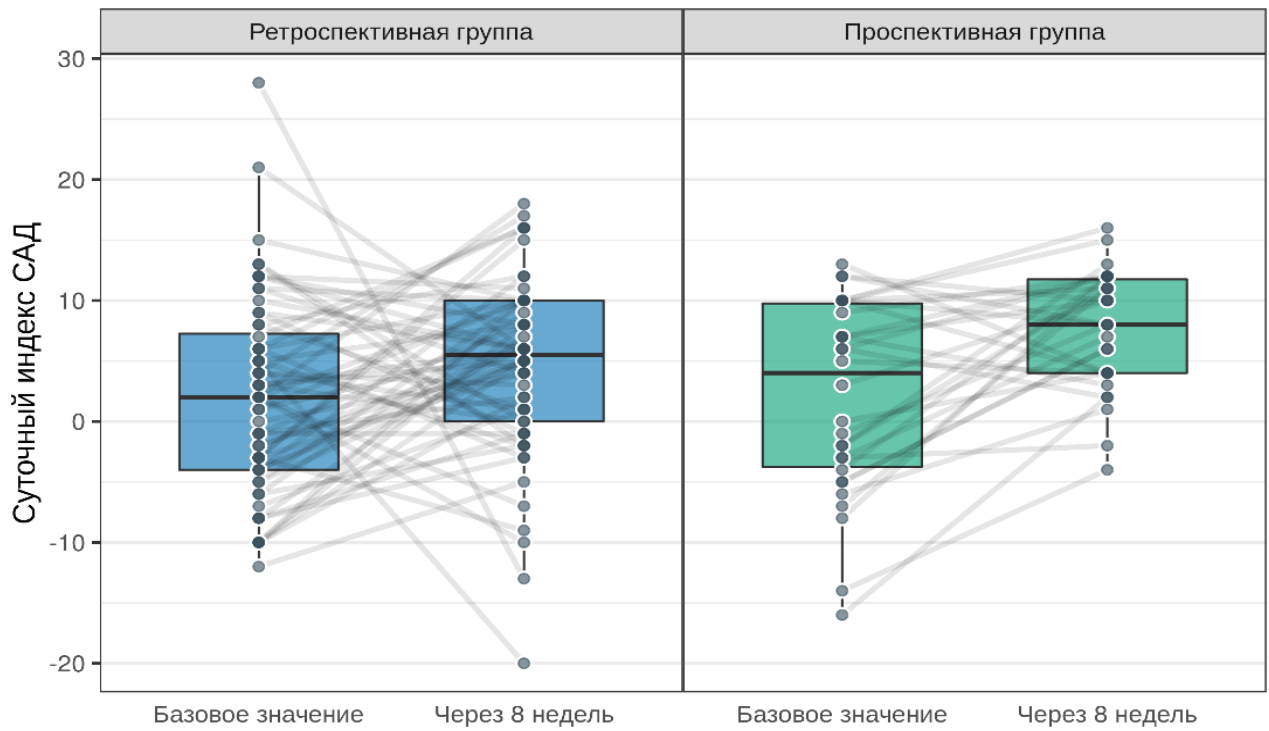


Рисунок 8 - Динамика показателей СИ САД по результатам СМАД за 8 недель

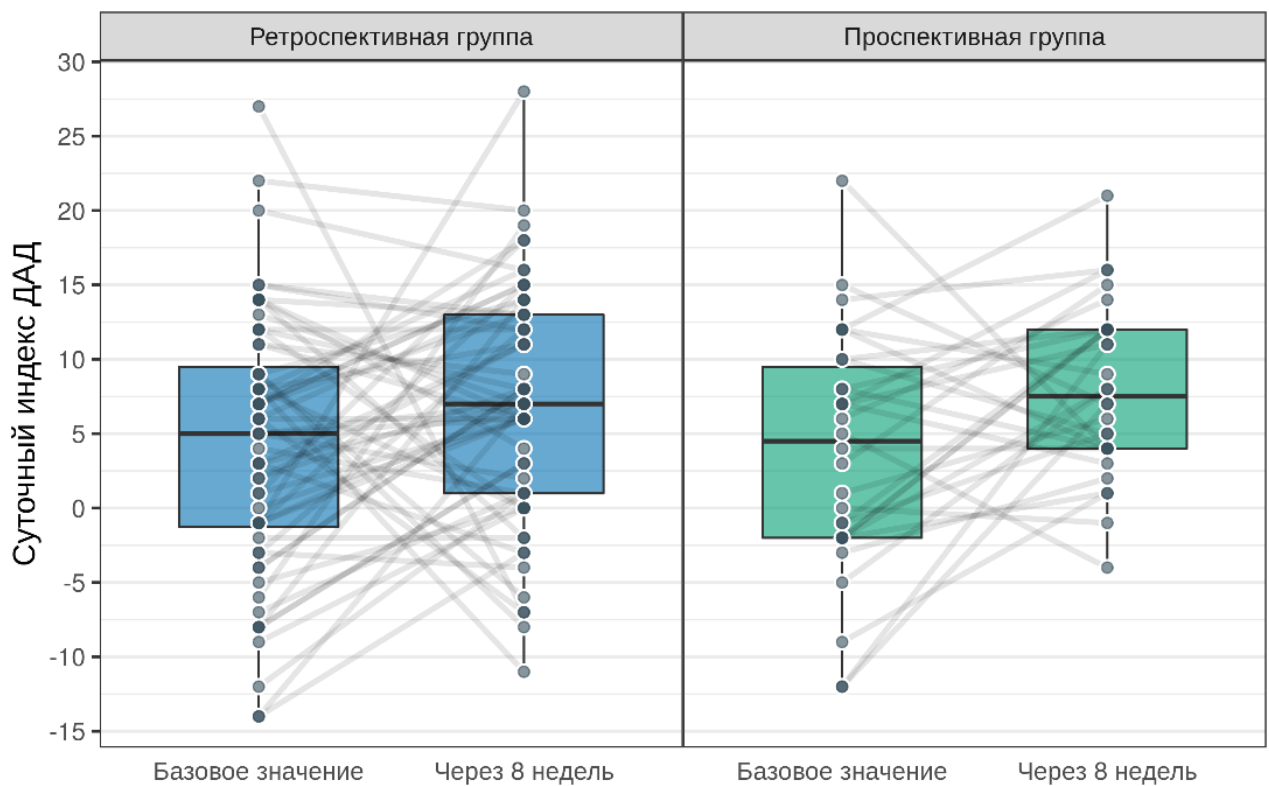


Рисунок 9 - Динамика показателей СИ ДАД по результатам СМАД за 8 недель

В ретроспективной группе количество найт-пикеров по САД уменьшилось на 44%, по ДАД – на 47,4%; в проспективной число найт-пикеров по САД уменьшилось на 84,6%, по ДАД -на 81,8%. Изменение показателей АД в динамике за 8 недель подробно отражены в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика показателей АД за 8 недель

Характеристика	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
САД офисные значения мм рт. ст. (исходные)	157,8±16,8	164,3±17,3	0,0755
САД офисные значения мм рт. ст. (через 8 недель)	140,3±10,0	124,3±9,8	<b>&lt;0,0001</b>
<b>p**</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
ДАД офис мм рт. ст. (исходно)	97,7±8,5	99,8±6,4	0,1014
ДАД офис мм рт. ст. через 8 недель	86,9±8,9	78,3±6,3	<b>&lt;0,0001</b>
<b>p**</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
САД среднесут. СМАД) мм рт.ст. (исходно).	155,7±9,9	155,2±9,8	0,8270
САД среднесут. СМАД) мм рт. ст. (через 8 недель).	135,8±16,2	127,0±7,3	0,0063
<b>p**</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
ДАД среднесут. СМАД мм рт. ст.(исходно)	94,0±4,9	97,2±5,0	<b>0,0016</b>
ДАД среднесут. СМАД мм рт. ст. (через 8 недель).	82,6±10,0	76,3±7,4	<b>0,0032</b>
<b>p**</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
Сут. индекс САД % (исходно)	2,1±8,1	2,0±8,0	0,7318
Сут. индекс САД % (через 8 недель)	4,4±7,4	7,6±5,0	<b>0,0359</b>
<b>p**</b>	<b>0,0310</b>	<b>0,0011</b>	

Продолжение Таблицы 14

Сут. индекс ДАД % (исходно)	4,2±8,8	3,7±8,1	0,7971
Сут. индекс ДАД % (через 8 недель)	6,8±7,9	7,9±5,7	0,6190
<b>p**</b>	<b>0,0406</b>	<b>0,0168</b>	

Важно отметить, что по результатам проведенного однофакторного логистического регрессионного анализа статистически значимой ассоциации шансов достижения целевых значений САД и ДАД по данным СМАД через 8 недель с исходным ИМТ и ОТ выявлено не было (ОШ = 0,98 [95% ДИ: 0,91; 1,04],  $p = 0,5196$  и  $0,99$  [95% ДИ: 0,95; 1,03],  $p = 0,593$ , соответственно).

После повторного обследования в обеих группах тем пациентам, у которых, по результатам повторного СМАД не были достигнуты целевые значения АД, провели повторную незначительную коррекцию антигипертензивной терапии, в основном изменения коснулись дозировок, в ретроспективной группе единичным пациентам увеличили количество препаратов в схеме. После повторной коррекции терапии в ретроспективной группе участники принимали в среднем  $4,9 \pm 0,6$  препаратов (до коррекции –  $4,8 \pm 0,5$ ), в проспективной –  $4,7 \pm 0,7$  препаратов (до повторной коррекции - также,  $4,7 \pm 0,7$ ). Различия между группами по количеству препаратов статистически не достоверны.

### 3.3.2 Влияние коррекции терапии на лабораторные показатели

На момент второго обследования статины получали 45 человек из ретроспективной группы (75%) и 28 человек (93,3%) в проспективной. Через 8 недель от начала исследования пациенты в проспективной группе принимали статины достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). В обеих группах при повторном лабораторном обследовании через 8 недель сывороточная концентрация общего холестерина достоверно снизилась: в ретроспективной группе - на 8,2%, в проспективной - на 22,8%, уровень ЛПНП в ретроспективной группе уменьшился на 27,5% в

проспективной - на 40,5%, концентрация триглицеридов снизилась на 11,8% в ретроспективной группе и на 36,4% - в проспективной ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах через 8 недель также отмечено статистически значимое снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, в ретроспективной группе этот показатель снизился на 7,2%, а проспективной – на 14% ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимых различий по другим показателям биохимического анализа крови мы не выявили (таблица 15).

Таблица 15 - Динамика показателей лабораторных исследований за 8 недель

Характеристика	Ретроспективная группа	Проспективная группа	$p^*$
СКФ по СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (исходно)	80,6±18,8	78,3±18,0	0,8944
СКФ по СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (через 8 недель)	79,7±16,1	77,6±16,3	0,8405
<b><math>p^{**}</math></b>	0,8042	0,5728	
Общ. Холестерин ммоль/л (исходно)	4,9±1,1	5,7±1,1	<b>0,0025</b>
Общ. Холестерин ммоль/л (через 8 недель)	4,5±1,0	4,4±0,5	0,8337
<b><math>p^{**}</math></b>	<b>0,0349</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
ЛПНП ммоль/л (исходно)	4,0±5,5	3,7±0,9	0,0584
ЛПНП ммоль/л (через 8 недель)	2,9±1,0	2,2±0,6	0,0006
<b><math>p^{**}</math></b>	<b>0,0139</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
ЛПВП ммоль/л (исходно)	1,1±0,3	1,5±0,3	<b>&lt;0,0001</b>
ЛПВП ммоль/л (через 8 недель).	1,2±0,3	1,4±0,2	<b>0,0037</b>
<b><math>p^{**}</math></b>	<b>0,0003</b>	0,2172	
Триглицериды ммоль/л (исходно)	1,7±0,9	2,2±0,8	<b>0,0015</b>

## Продолжение Таблицы 15

Триглицериды ммоль/л (через 8 недель)	1,5±0,6	1,4±0,3	0,6928
<b>p**</b>	<b>0,0030</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
Глюкоза ммоль/л (исходно)	5,9±1,2	5,9±0,6	0,1883
Глюкоза натощак ммоль/л (через 8 недель).	5,8±1,2	5,6±0,5	0,9829
<b>p**</b>	0,3794	<b>0,0088</b>	
Мочевая к-та мкмоль/л (исходно)	399,6±96,3	398,8±117,2	0,9148
Мочевая к-та мкмоль/л (через 8 недель).	370,8±80,6	342,9±62,1	0,1603
<b>p**</b>	<b>0,0060</b>	<b>0,0368</b>	
АСТ ммоль/л (исходно)	22,4±10,2	32,3±14,3	<b>0,0002</b>
АСТ ммоль/л (через 8 недель).	22,7±7,5	24,1±12,8	0,9897
<b>p**</b>	0,1335	<b>0,0012</b>	
АЛТ ммоль/л (исходно)	22,1±12,1	30,5±13,4	<b>0,0015</b>
АЛТ ммоль/л (через 8 недель)	24,0±8,5	27,6±11,8	0,2001
<b>p**</b>	<b>0,0012</b>	0,0922	

### 3.4 Результаты, полученные в ходе телефонного интервьюирования через 10 месяцев от начала исследования

После повторного обследования на протяжении последующих 8 месяцев со всеми пациентами из проспективной группы поддерживали регулярную структурированную связь при помощи мессенджера. Каждые две недели пациенты присылали заполненный бланк дневника при помощи смартфона или планшета лечащему доктору и получали в ответ текстовые комментарии. В ретроспективной группе регулярная обратная связь с пациентами не поддерживалась.

Через 8 месяцев после второго наблюдения (10 месяцев с начала исследования) мы связывались с пациентами из обеих групп по телефону, в ходе звонка проводился опрос и устное анкетирование.

В ходе телефонного звонка в ретроспективной группе два пациента сообщили о перенесенных сердечно-сосудистых катастрофах за прошедшие 8 месяцев, первый участник перенес ОНМК, второй - повторный ИМ. В проспективной группе у одного пациента произошел первый ИМ. Частота сердечно-сосудистых событий за период наблюдения между группами статистически не отличалась.

### 3.4.1 Особенности динамики артериального давления по данным домашнего мониторинга спустя 10 месяцев от начала исследования

По результатам звонка мы узнали, что все пациенты из обеих групп регулярно измеряли АД при помощи автоматических тонометров с плечевой манжетой надлежащего размера.

При анализе показателей ДМАД за последние две недели перед звонком мы отметили, что в ретроспективной группе САД и ДАД составили  $147,4 \pm 9,7 / 92,5 \pm 6,6$  мм рт. ст., а в проспективной -  $126,8 \pm 6,6 / 80,0 \pm 4,1$  мм рт. ст. Таким образом, у пациентов в проспективной группе по сравнению с участниками из ретроспективной группы уровень САД оказался ниже на 20,6 мм рт. ст. (13,8%), ДАД – на 12,5 мм рт. ст. (13,5%), различия подтверждены статистически ( $p < 0,05$ ) (таблица 16) [6].

Таблица 16 - Показатели САД и ДАД по данным ДМАД

Переменные	Ретроспективная группа	Проспективная группа	p*
САД по результатам ДМАД через 8 месяцев после 2го обследования (мм рт. ст.)	$147,4 \pm 9,7$	$126,8 \pm 6,8$	<b>&lt;0,0001</b>
ДАД по результатам ДМАД через 8 месяцев после 2го обследования (мм рт. ст.)	$92,5 \pm 6,6$	$80,0 \pm 4,2$	<b>&lt;0,0001</b>

### 3.4.2 Особенности приверженности медикаментозной терапии

Следующим шагом была углубленная детальная оценка приверженности антигипертензивной терапии.

Сперва пациентов просили устно ответить на вопросы валидированной шкалы оценки приверженности антигипертензивной терапии MMAS-8 [10]. Средний балл по данной шкале у пациентов в ретроспективной группе составил  $6,3 \pm 1,3$ . У участников из проспективной группы данный показатель составил  $7,2 \pm 0,7$  баллов и по результатам статистического анализа был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) (рисунок 10).

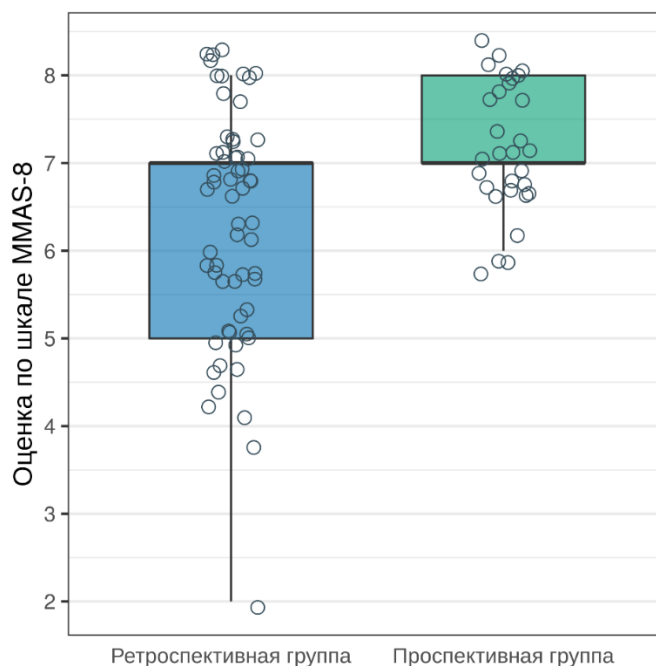


Рисунок 10 - Оценка приверженности по шкале приверженности MMAS-8

Затем мы попросили участников сообщить количество антигипертензивных препаратов, которое они ежедневно принимали на момент звонка.

Пациенты из ретроспективной группы принимали в среднем  $3,4 \pm 0,9$  препаратов, что значительно меньше, чем они получили после повторной коррекции терапии по результатам второго обследования ( $4,9 \pm 0,6$  препаратов) ( $p < 0,05$ ).

В проспективной группе на момент звонка пациенты в среднем принимали  $4,6 \pm 0,7$  препаратов, указанное значение статистически не отличалось от среднего количества препаратов, которое пациентам назначили после повторной коррекции терапии по результатам второго обследования ( $4,7 \pm 0,7$  препаратов). В проспективной группе на момент звонка пациенты получали достоверно большее количество препаратов по сравнению с ретроспективной группой ( $p < 0,05$ ) (рисунок 11).

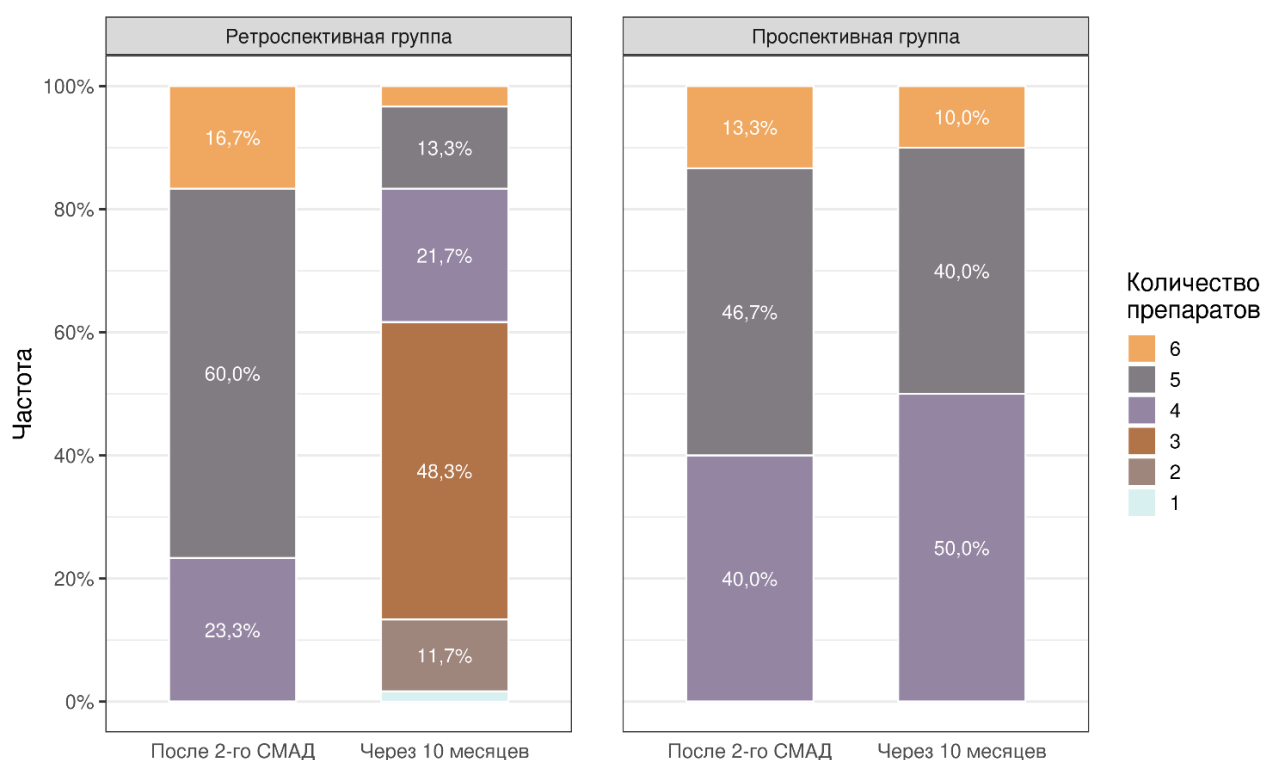


Рисунок 11 - Изменение количества препаратов, принимаемых пациентами в группах за 8 месяцев после повторной коррекции терапии

Далее мы попросили пациентов перечислить названия и дозировки препаратов, которые они принимали на момент звонка и узнали, что спустя 8 месяцев после повторного обследования в ретроспективной группе только 21,7% пациентов (13 человек) принимали те же антигипертензивные препараты, которые были рекомендованы после проведения повторного обследования восемью месяцами ранее. В свою очередь, в проспективной группе 80% пациентов



продолжили прием схемы, рекомендованной после повторной коррекции терапии (24 человека), участники из проспективной группы достоверно чаще принимали полный набор препаратов из ранее назначенной схемы ( $p < 0,05$ ). 16,7% участников (10 человек) из ретроспективной группы и 20% (6 пациентов) из проспективной группы изменили, либо отменили хотя бы один препарат в схеме, достоверных различий по частоте отмены/замены одного препарата в схеме между группами не выявлено. 61,6% пациентов (37 человек) из ретроспективной группы отменили/заменяли два и более препарата в схеме. В проспективной группе ни один участник не отменил/заменял два и более медикамента, различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у 20 пациентов из ретроспективной группы (33,3%) и у 13 участников (43,3%) в проспективной группе изменились дозировки ранее назначенных препаратов, достоверных различий по частоте мы не выявили (рисунок 12).

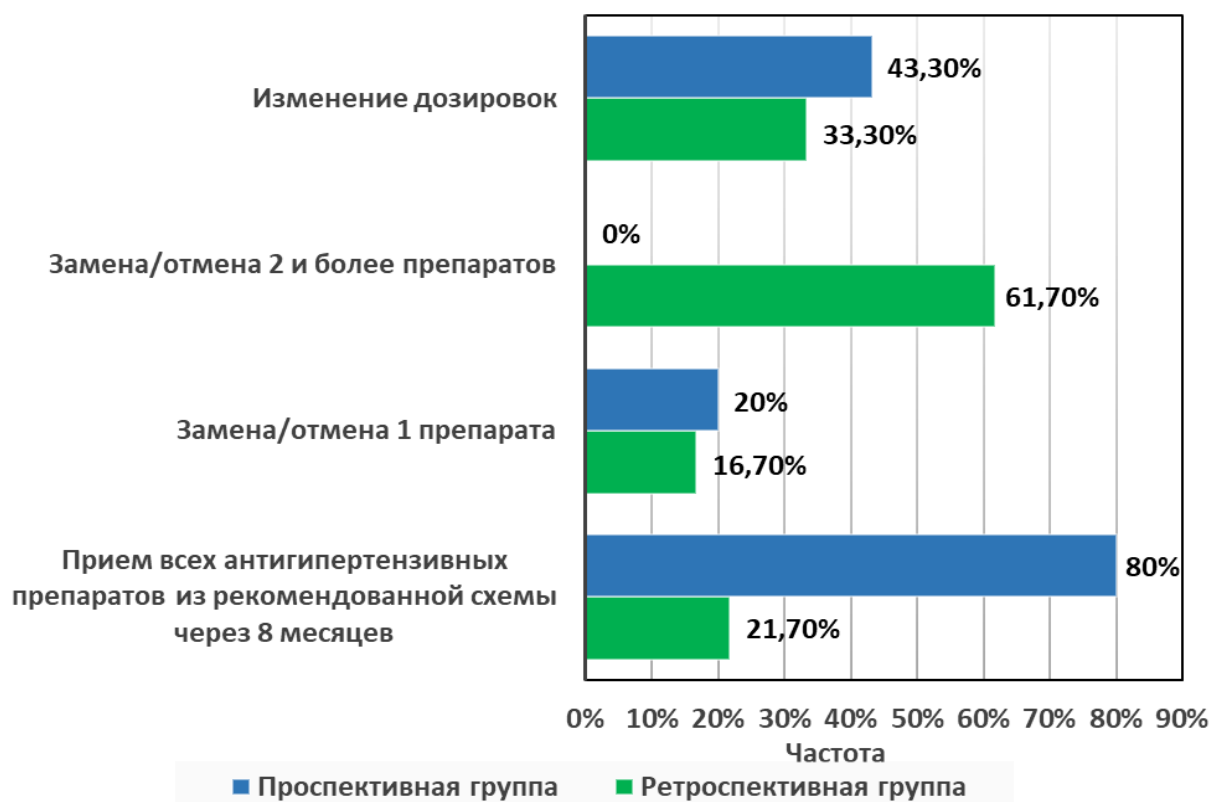


Рисунок 12 - Изменение схемы терапии через 8 месяцев после повторной коррекции терапии

В ходе беседы мы спрашивали каждого пациента, что послужило причиной изменения антигипертензивной схемы. В ретроспективной группе 50% пациентов сообщили, что схема была изменена при обращении в другое ЛПУ, в проспективной группе ни один пациент за 8 месяцев не изменил схему по рекомендации докторов из сторонних ЛПУ; 56,7% участников из ретроспективной группы и 30% из проспективной группы самостоятельно изменили терапию по личным мотивам. Как можно отметить, часть пациентов из ретроспективной группы меняли медикаментозную схему как по рекомендации врачей из других ЛПУ, так и самостоятельно.

Следует отметить, что в течение 8 месяцев после второго обследования, 10 пациентов из проспективной группы (33,3%) обращались к постоянному лечащему врачу за очной консультацией, им незначительно корректировали медикаментозную схему, однако для поддержания достигнутых целевых показателей АД все эти пациенты продолжали получать минимум 4 препарата в адекватных дозировках, таким образом, эти участники продолжали соответствовать критериям РАГ (рисунок 13). К сожалению, участники из ретроспективной группы не имели постоянного лечащего врача-кардиолога и вынуждены обращаться к разным специалистам.

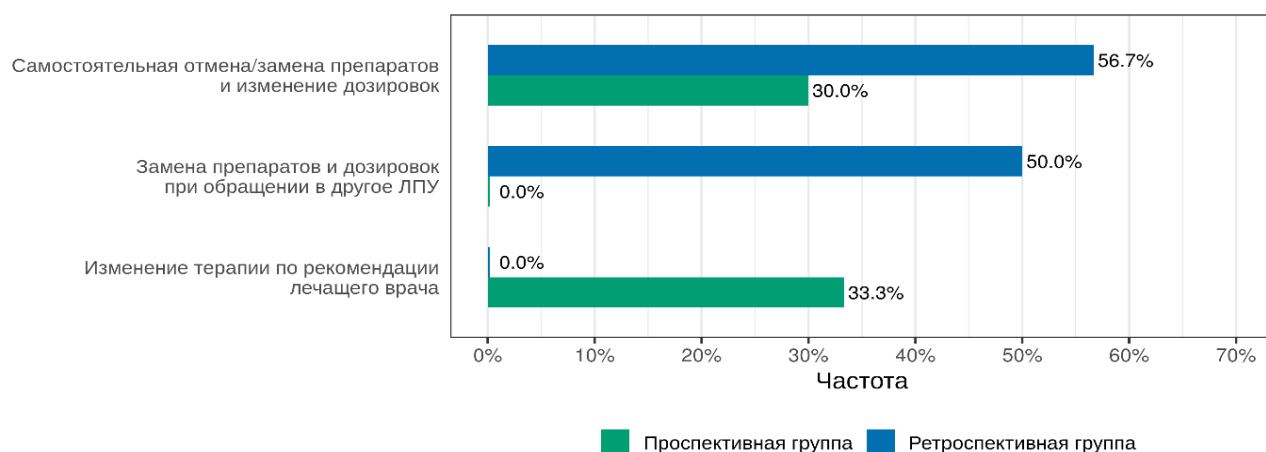


Рисунок 13 - Причины изменения схемы терапии

### 3.4.3 Особенности динамики антропометрических показателей

Далее, в ходе звонка мы просили пациентов сообщить актуальный вес и измерить окружность талии. Средний ИМТ в ретроспективной группе составил  $42,0 \pm 7,1$  кг/м<sup>2</sup>. По сравнению с исходными значениями, полученными при первом обследовании, статистически значимой динамики не выявлено (ИМТ уменьшился на 0,9 кг/м<sup>2</sup>, на 2,1%). В свою очередь, проспективной группе ИМТ составил  $34,8 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> уменьшился на 2,9 кг/м<sup>2</sup> (на 7,7%) и, изменения статистически значимы ( $p < 0,05$ ) (рисунок 14).

Ту же тенденцию можно проследить при оценке изменения окружности талии в группах в динамике. Так, в ретроспективной группе окружность талии у пациентов уменьшилась на 1,2 см (0,9%) и составила  $131,5 \pm 10,5$  см, изменения не достигли статистически значимых различий. В проспективной группе окружность талии в среднем уменьшилась на 3,2 см (3,2%) и составила  $119,0 \pm 8,7$  см, изменения достигли статистически значимой разницы ( $p < 0,05$ ) (рисунок 15).

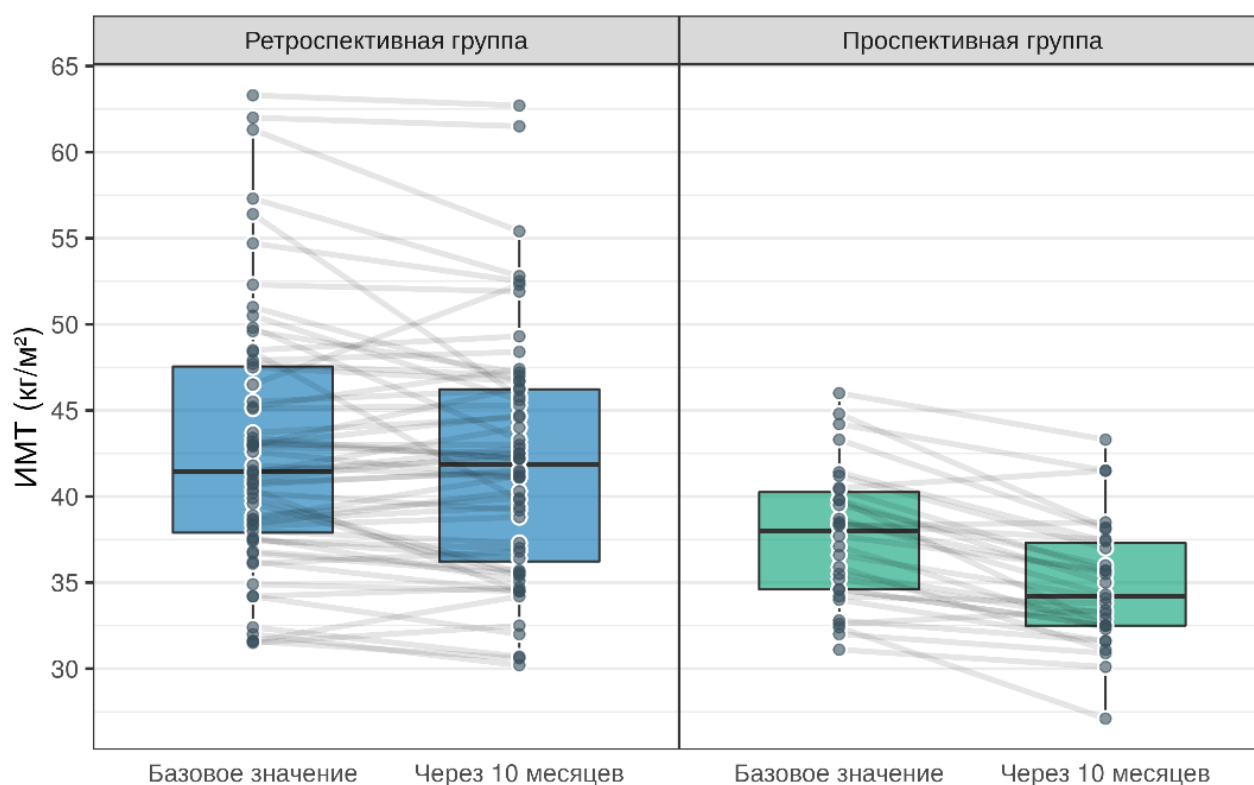


Рисунок 14 - Динамика изменения ИМТ в группах за 10 месяцев

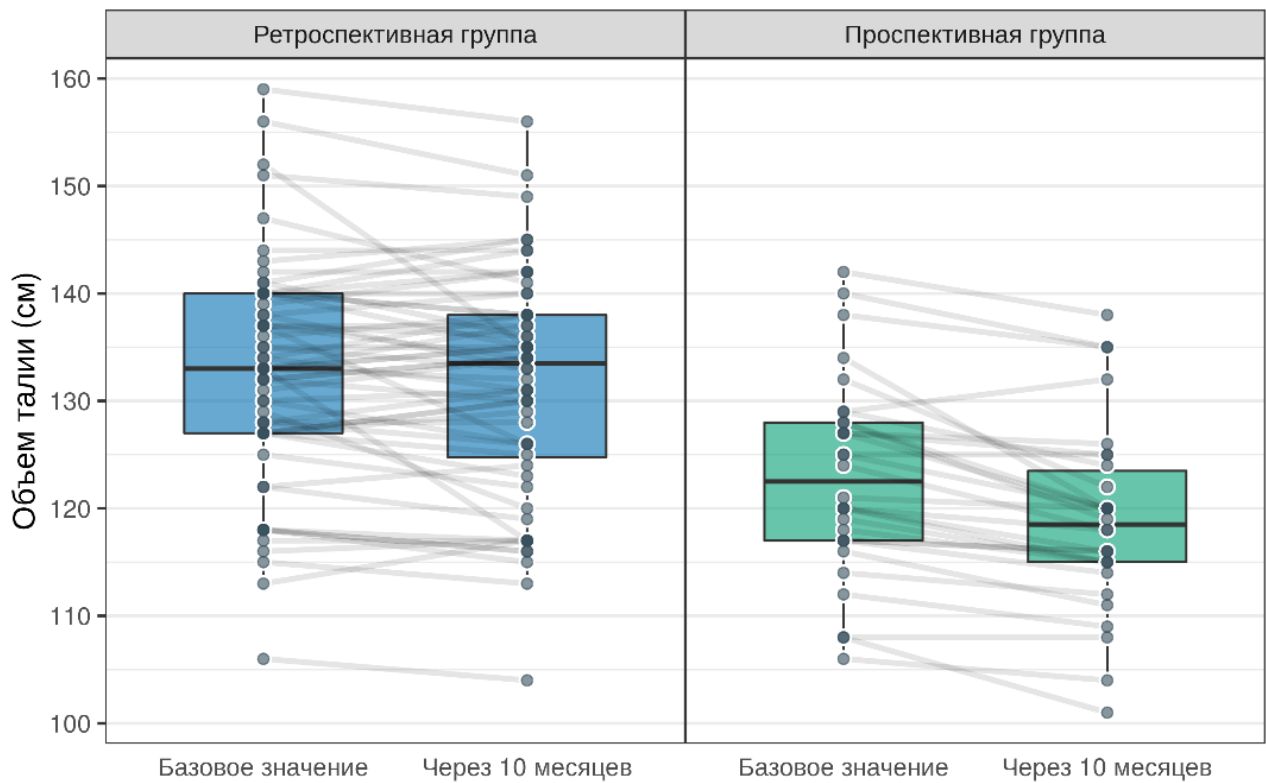


Рисунок 15 - Динамика изменения окружности талии в группах за 10 месяцев

### 3.4.4 Оценка уровня физической активности пациентов по результатам звонка

Следующий вопрос касался физической активности пациентов. В качестве исследуемого показателя мы приняли количество минут ходьбы в неделю. Среднее количество минут ходьбы в неделю в ретроспективной группе составило  $108,8 \pm 62,8$  минут в неделю, в проспективной группе –  $213,7 \pm 98,0$  минут. Очевидно, что в проспективной группе уровень физической активности пациентов был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) (рисунок 16).

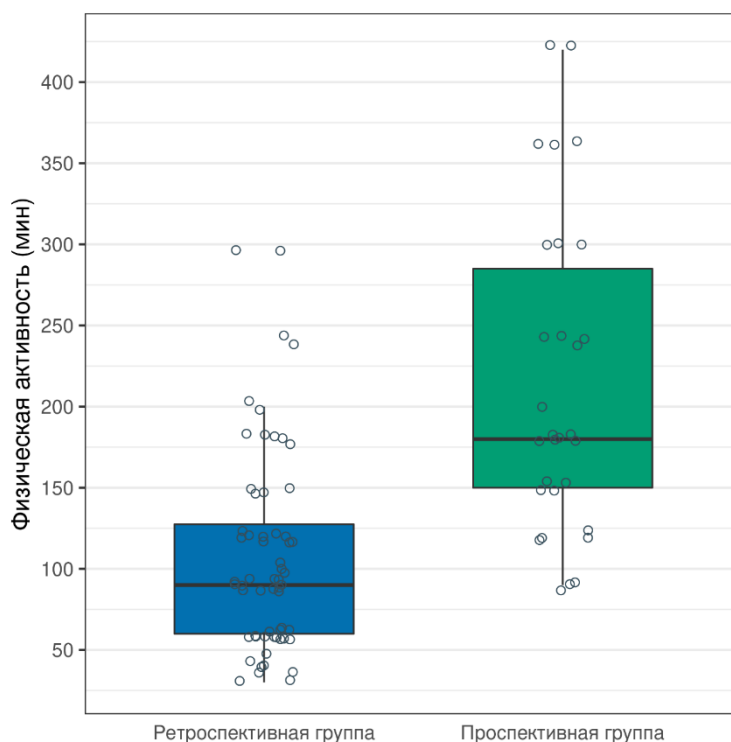


Рисунок 16 - Уровень физической активности в группах

### 3.4.5 Оценка приверженности диетическим рекомендациям и результаты скрининга на РПП

Также участникам предложили оценить, насколько им удастся соблюдать рекомендации по питанию, полученные 8 месяцев назад. Приверженность гипокалорийной диете оценивали по четырехбалльной шкале, где цифра 4 соответствовала максимально точному соблюдению диеты, цифра 3 - говорила о достаточно высокой, но не полной приверженности рекомендациям по питанию, цифра 2 соответствовала ситуации, когда пациент регулярно нарушал предписанную диету, а цифра 1 – о полном несоблюдении врачебных рекомендаций относительно рациона. В ретроспективной группе пациенты оценили соблюдение рекомендованного рациона в среднем на  $2,2 \pm 0,8$  балла, в проспективной – на  $2,6 \pm 0,9$  баллов. Средний балл в проспективной группе был достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Минимальную приверженность диете отметили 18,3% пациентов в ретроспективной группе и 6,7% - в проспективной; о максимальной приверженности диете сообщили 8,3% участников в ретроспективной и 23,3%

участников в проспективной группе. Различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) (рисунок 17).

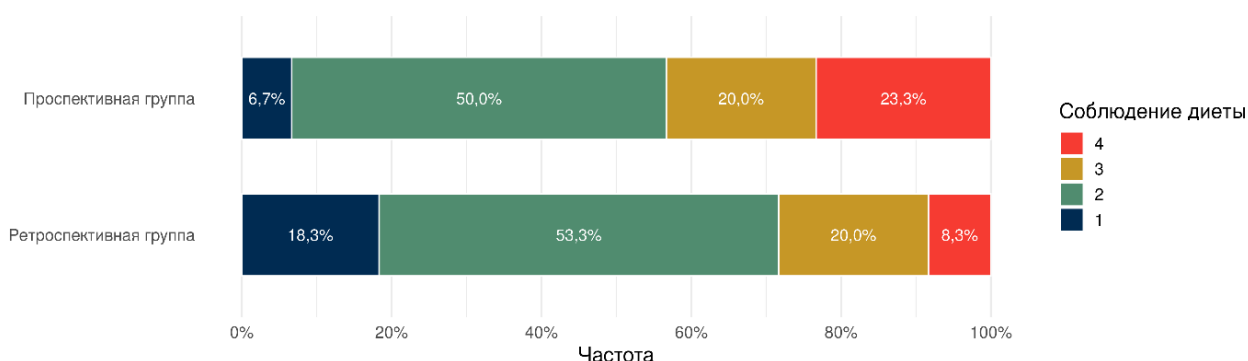


Рисунок 17 - Приверженность диете в группах

По результатам анкетирования при помощи опросника EDE-QS, позволяющего в рамках скрининга сделать предположение о наличии у пациента РПП участники из ретроспективной группы набрали в среднем  $8,0 \pm 4,2$  баллов, а из проспективной –  $7,4 \pm 3,7$  баллов, достоверных различий между группами не выявлено. Следует отметить, что 20% пациентов в ретроспективной группе и 13,3% участников в проспективной группе набрали 13 и более баллов, сумму, которая с высокой вероятностью указывает на наличие РПП у пациента [76].

### 3.4.6 Оценка уровня тревожности и вероятности депрессии у пациентов

С целью скрининговой оценки уровня тревоги и вероятности депрессии мы просили участников ответить по телефону на вопросы из опросника HADS. При оценке уровня тревожности средний балл в ретроспективной группе составил  $9,0 \pm 2,8$ , в проспективной –  $7,1 \pm 2,6$ . По результатам второго блока, оценивающего вероятность депрессивного расстройства, средний балл в ретроспективной группе составил  $4,9 \pm 2,3$  балла, в проспективной –  $3,5 \pm 2,0$  балла. В обоих блоках пациенты из ретроспективной группы набрали достоверно большее количество баллов ( $p < 0,05$ ). Наличие клинически значимого тревожного расстройства с высокой степенью вероятностью можно было предположить у 33,3% участников в

ретроспективной группе и у 10% - в проспективной. Клинически выраженной депрессии на основании данного теста не заподозрено ни у одного участника в обеих группах (рисунки 18 и 19).

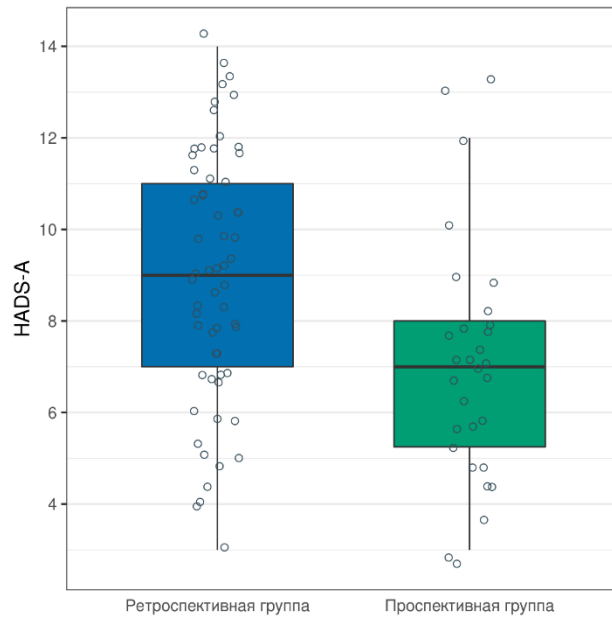


Рисунок 18 - Оценка уровня тревожности пациентов по шкале HADS-A

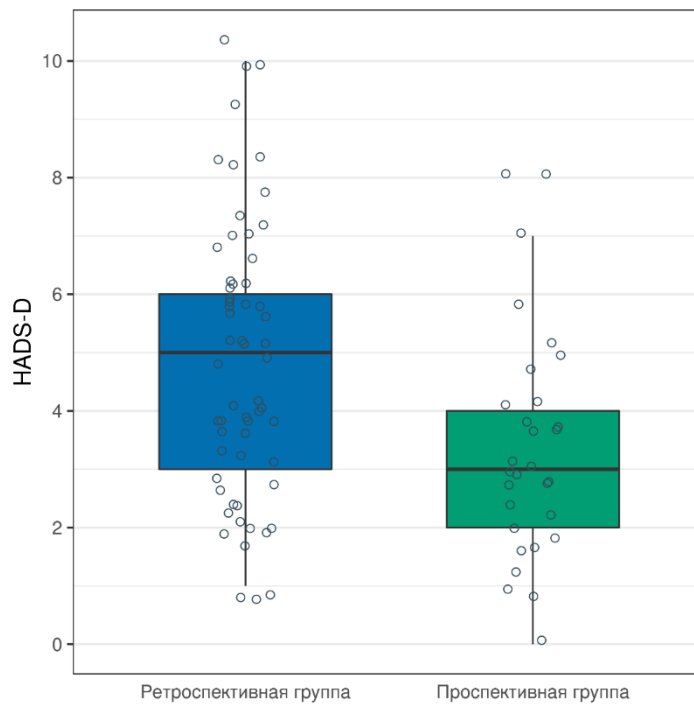


Рисунок 19 - Оценка уровня тревожности пациентов по шкале HADS-D

### 3.5 Логистический регрессионный анализ

С целью определения влияния ряда факторов на достижение целевых значений САД и ДАД по результатам ДМАД спустя 10 месяцев после начала исследования в общей выборке пациентов мы провели логистический регрессионный анализ. Были проанализированы следующие переменные: поддержка регулярной структурированной обратной связи с лечащим врачом, прием БРА длительного действия (азилсартана или телмисартана), трудоустроенность, наличие инвалидности, уровень образования, семейное положение, исходный ИМТ и величина ОТ. При однофакторном анализе статистически значимыми предикторами достижения целевых показателей АД оказались следующие переменные: обратная связь со своим врачом (ОШ 87,8; [95% ДИ: 21,14; 617],  $p < 0,0001$ ) (рисунок 20), прием сартанов длительного действия (ОШ 36,1; [95% ДИ: 11,13; 147,25],  $p < 0,0001$ ) (рисунок 21), трудоустроенность (ОШ 3,15; [95% ДИ: 1,32; 7,8],  $p = 0,0112$ ) (рисунок 22) и наличие высшего образования (ОШ 2,59; [95% ДИ: 1,05; 6,78],  $p = 0,044$ ) (рисунок 23).

При многофакторном анализе свою значимость как наиболее сильного предиктора достижения целевых показателей АД спустя 10 месяцев сохранила поддержка регулярной структурированной обратной связи с пациентами (ОШ 31,2 [95% ДИ: 5,09; 316],  $p < 0,0006$ ) [6]. При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности 0,11 точность модели составила 88,9 [95% ДИ: 80,5; 94,5], чувствительность – 82,4 [95% ДИ: 65,5; 93,2], специфичность – 92,9 [95% ДИ: 82,7; 98], при использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности 0,35 точность составила 88,9 [95% ДИ: 80,5; 94,5], чувствительность – 76,5 [95% ДИ: 58,8; 89,3], специфичность – 96,4 [95% ДИ: 87,7; 99,6], при использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности 0,8 точность составила 85,6 [95% ДИ: 76,6; 92,1], чувствительность – 67,6 [95% ДИ: 49,5; 82,6], специфичность – 96,4 [95% ДИ: 87,7; 99,6] (рисунок 24).



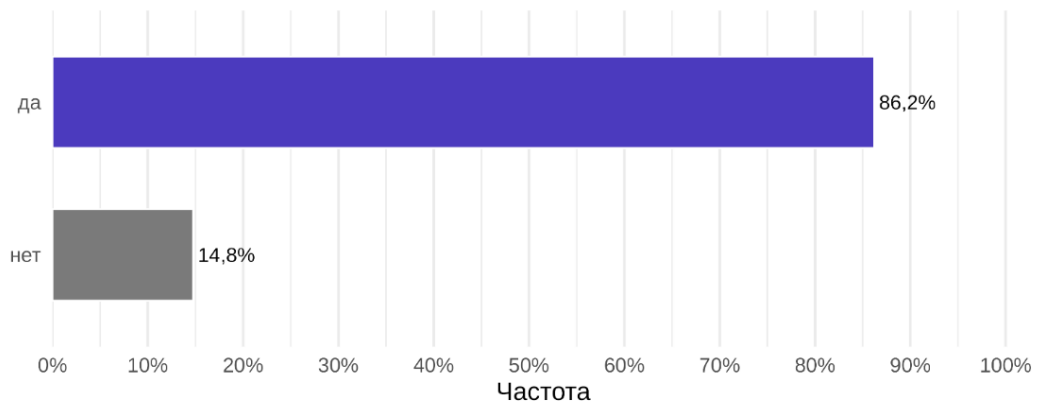


Рисунок 20 - Частота достижения целевых значений САД и ДАД у пациентов через 10 месяцев в зависимости от наличия регулярной обратной связи с врачом

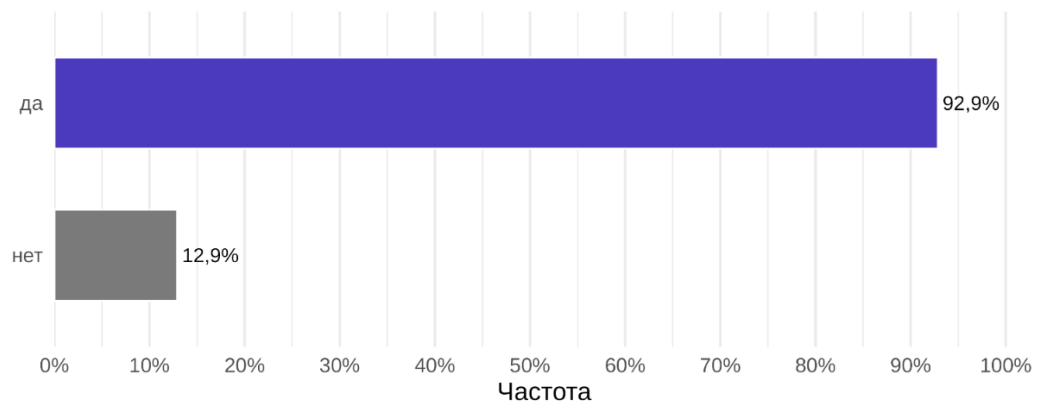


Рисунок 21 - Частота достижения целевых значений САД и ДАД через 10 месяцев в зависимости от применения сартанов длительного или ограниченного по продолжительности действия

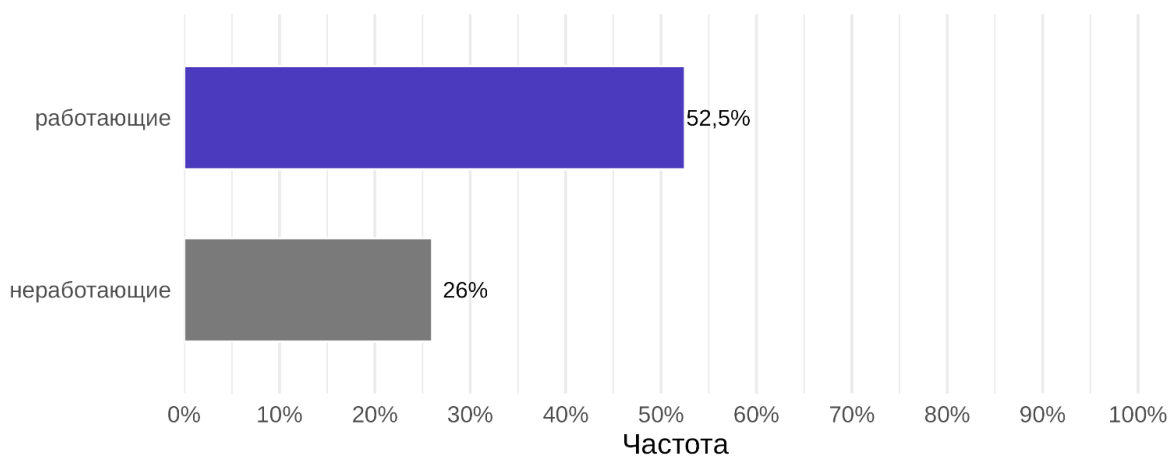


Рисунок 22 - Частота достижения целевых значений САД и ДАД по данным ДМАД через 10 месяцев у пациентов в зависимости от трудоустроенности пациентов

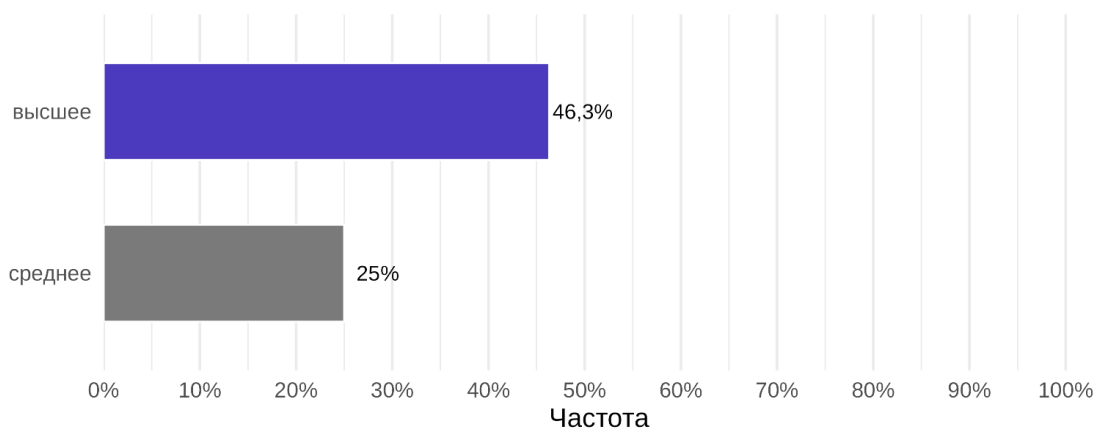


Рисунок 23 - Частота достижения целевых значений САД и ДАД через 10 месяцев у пациентов в зависимости от уровня образования пациентов

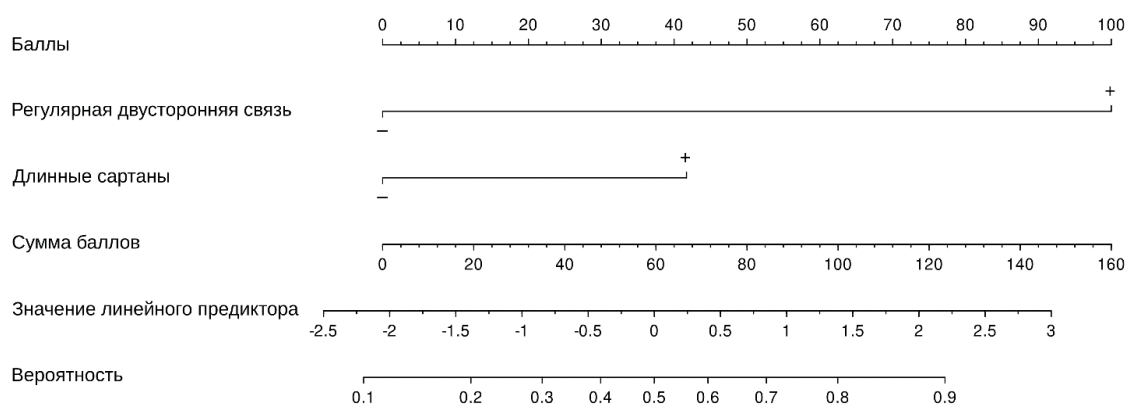


Рисунок 24 - Номограмма для предсказания вероятности достижения целевых значений САД и ДАД, полученная на основе многофакторной модели

Другой задачей логистического регрессионного анализа являлось определение влияния отдельных факторов на динамику ИМТ и величины ОТ. Мы проанализировали такие переменные, как обратная связь с лечащим врачом, прием БРА длительного действия (азилсартана или телмисартана), трудоустроенность, наличие инвалидности, уровень образования, семейное положение, исходный ИМТ и величина ОТ. При однофакторном анализе статистически значимыми предикторами уменьшения ИМТ и величины ОТ оказалась поддержка обратной связи со своим врачом (ОШ 7,32; [95% ДИ: 2,27; 33],  $p = 0,0026$ ) (рисунок 25) и прием сартанов с максимальной продолжительностью действия (ОШ 3,81; [95% ДИ: 1,37; 12,5] ( $p = 0,0159$ )) (рисунок 26).

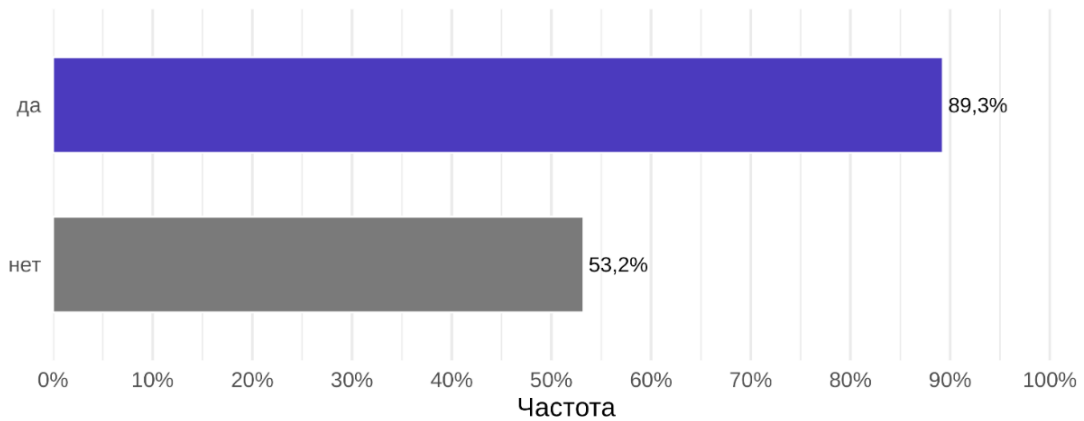


Рисунок 25 - Частота снижения ИМТ и ОТ у пациентов через 10 месяцев от начала исследования в зависимости от наличия обратной связи с лечащим врачом

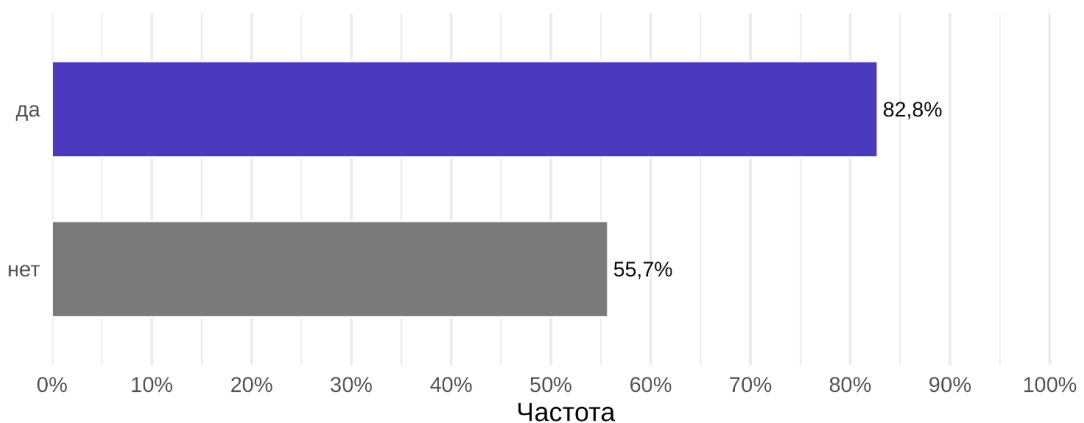


Рисунок 26 - Частота снижения ИМТ и ОТ у пациентов через 10 месяцев от начала исследования в зависимости от применения сартанов с максимальной продолжительностью действия (азилсартана или телмисартана)

При многофакторном логистическом регрессионном анализе свою значимость, как наиболее сильного предиктора уменьшения ИМТ и ОТ сохранила поддержка регулярной обратной связи со своим врачом (ОШ 7,13 [95% ДИ: 2,07; 33,5],  $p = 0,0044$ ) (рисунок 27) [6]. При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности 0,6 (оценка оптимального порогового значения с использованием J-статистики Юдена) точность модели составила 88,9 [95% ДИ: 80,5; 94,5], чувствительность – 82,4 [95% ДИ: 65,5; 93,2], специфичность – 92,9 [95% ДИ: 82,7; 98].

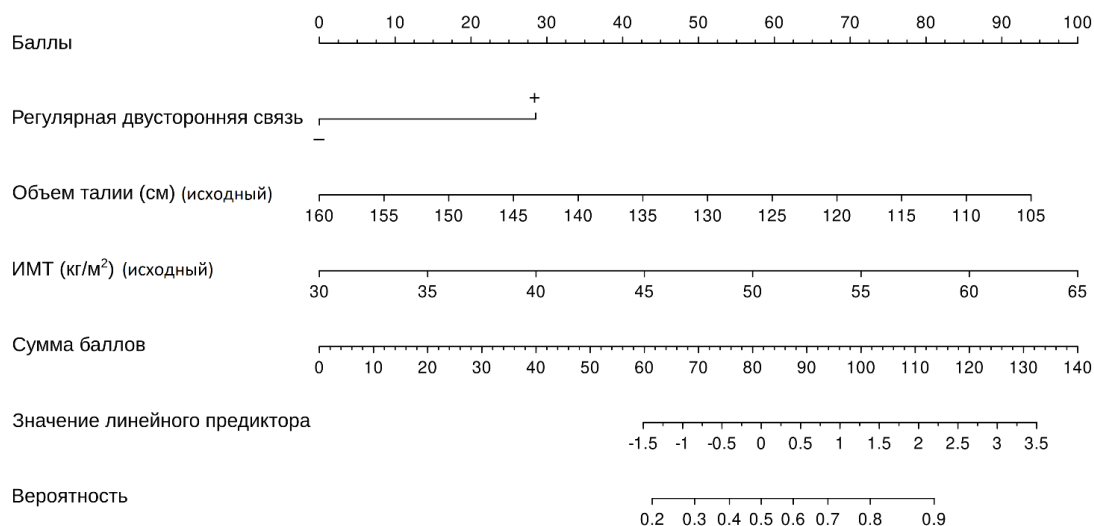


Рисунок 27 - Номограмма для предсказания вероятности уменьшения ОТ и ИМТ, полученная на основе многофакторной модели

### 3.6 Результаты исследования эффективности телмисартана в составе многокомпонентной терапии резистентной артериальной гипертензии (дополнительное исследование)

В исследование включили 30 пациентов, 22 мужчины и 8 женщин с висцеральным ожирением и истинной резистентной артериальной гипертензией. Критерии включения, невключения и исключения соответствовали таковым в основном исследовании. Дополнительным условием включения в исследование было наличие у пациентов жировой ткани в эпикарде толщиной более 5 мм, выявленное при ЭХО-КГ.

Исходно все пациенты уже принимали в течение нескольких недель тройную антигипертензивную терапию в адекватных дозировках: БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут); в качестве второго и третьего компонента схемы участники получали БКК амлодипин 10 мг/сут и тиазидоподобный диуретик индапамид 2,5 мг/сут.

Также все участники исходно принимали статины (аторвастатин либо розувастатин) в различных дозировках.

Вторичные гипертензии были исключены в ходе предшествующего обследования до начала настоящего исследования. Ни один из пациентов не принимал на момент проведения исследования препараты, способствующие повышению АД.

Следует отметить, что в этом исследовании мы ограничили оценку приверженности медикаментозному лечению кратким опросом, который проводился на первичном и повторном визитах, углубленную оценку приверженности терапии мы не проводили. Все пациенты подтвердили, что регулярно принимают антигипертензивные препараты.

После первичного обследования, включавшего ЭХО-КГ, СМАД и ряд лабораторных анализов участники были произвольно распределены на 2 равные группы (n=15 в каждой). Метод рандомизации — фиксированный блоковый.

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов в группах представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Клиничко-демографические характеристики пациентов

Переменные	Основная группа (телмисартан)	Группа сравнения
Количество пациентов	15	15
Возраст, лет	52,1±8,5	55±8,0
Пол	М 10	М 12
	Ж 5	Ж 3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	41,1±4,9	39,4±7,0
ОТ, см	М 122,8±7,0	М 123,1±9,9
	Ж 118,5±3,0	Ж 116,8±7,5
Толщина эпикардального жира, мм	6,3±1,6	6,6±1,4
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	145,9±5,4	147,2±4,9
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	95,6±4,8	96,4±5,6

## Продолжение Таблицы 17

Адипонектин, мкг/мл	9,3±2,5	8,8±2,7
Высокочувствительный СРБ, мг/л	8,8±2,2	7,4±2,7
Общий холестерин, ммоль/л	4,3±2,5	4,6±1,9
ЛПНП, ммоль/л	2,3±1,0	2,5±0,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±3,1	6,2±3,7
HbA <sub>1c</sub> %	6,9±1,3	6,1±1,8
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	55,4±3,1	53,7±2,4

Как можно видеть, исходно группы статистически не различались по демографическим и клиническим показателям.

В основной группе всем пациентам вместо ранее принимаемого БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.) назначили телмисартан в дозировке 80 мг/сут.

В группе сравнения все участники продолжили прием ранее назначенного БРА или ИАПФ (валсартан 160 мг/сут., лозартан 100 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут. или периндоприл 10 мг/сут.), вторым и третьим компонентами терапии, как и в основной группе, были амлодипин 10 мг/сут. и индапамид 2,5 мг/сут.

Спустя 20 недель в группе пациентов, принимавших телмисартан в составе трехкомпонентной схемы антигипертензивной терапии мы отметили достоверно более выраженное снижение как среднесуточного САД, так и ДАД по данным СМАД: со 145,9±5,4/95,6±4,8 мм рт. ст. до 134,8±3,0/84,9±4,2 мм рт. ст. по сравнению с контрольной группой — 147,2±4,9/96,4±5,6 мм рт. ст. и 142,4±4,3/96,9±6,2 мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,05$  как для САД, так и для ДАД).

Показатели среднесуточного САД уменьшились в основной группе в среднем на 11,1 мм рт. ст., снижение >10 мм рт. ст. отметили у 73% участников. Снижение среднесуточного ДАД более, чем на 10 мм рт. ст. в основной группе зарегистрировали у 65% участников (в среднем на 10,7 мм рт. ст.) [6].

В свою очередь, у пациентов в группе сравнения среднесуточное САД через 20 недель снизилось в среднем только на 4,8 мм рт. ст., среднесуточное ДАД повысилось в среднем на 0,5 мм рт. ст. (рисунки 28 и 29).

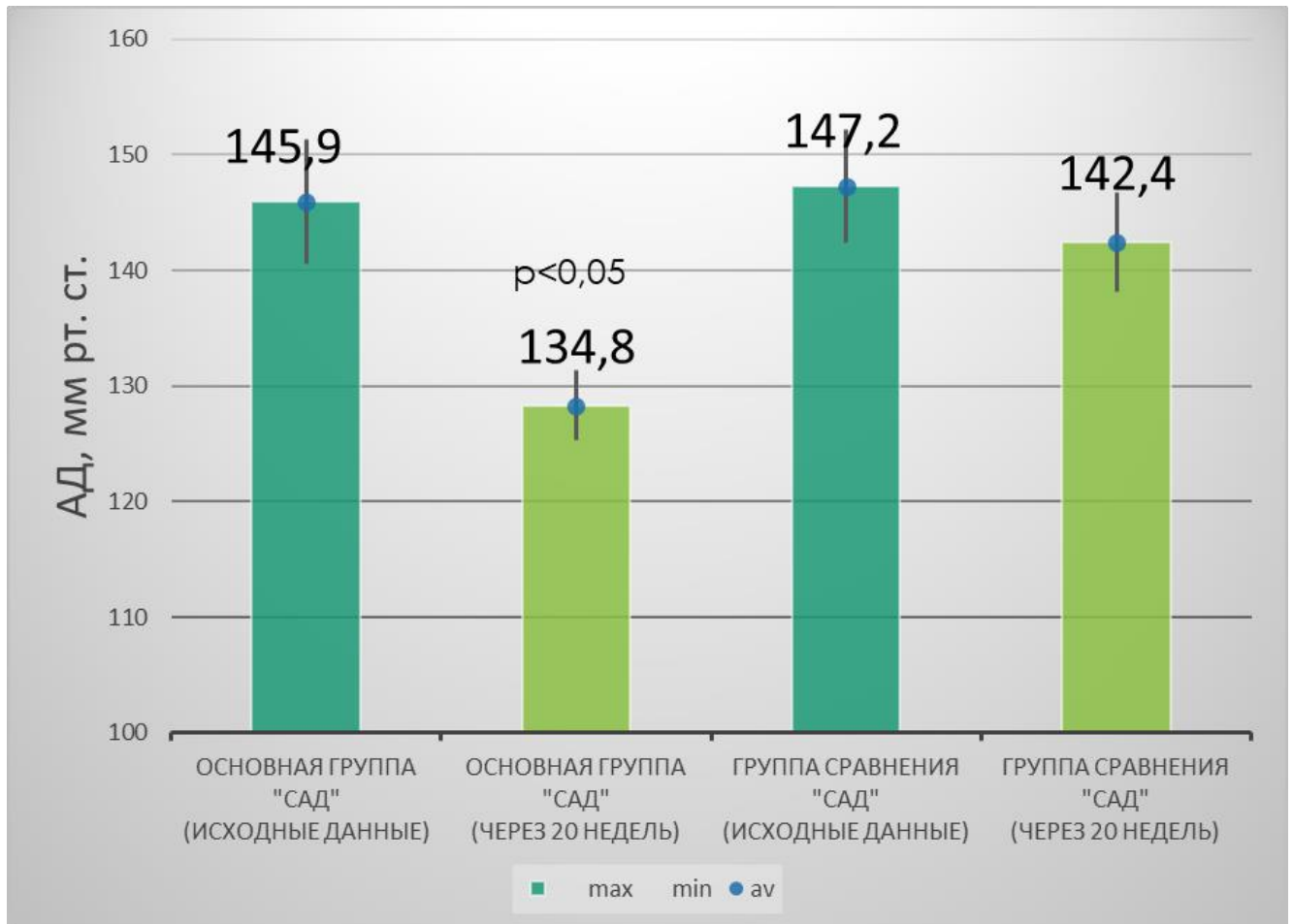


Рисунок 28 - Динамика среднесуточных показателей САД по данным СМАД в основной группе и группе сравнения: данные, полученные в начале исследования и спустя 20 недель

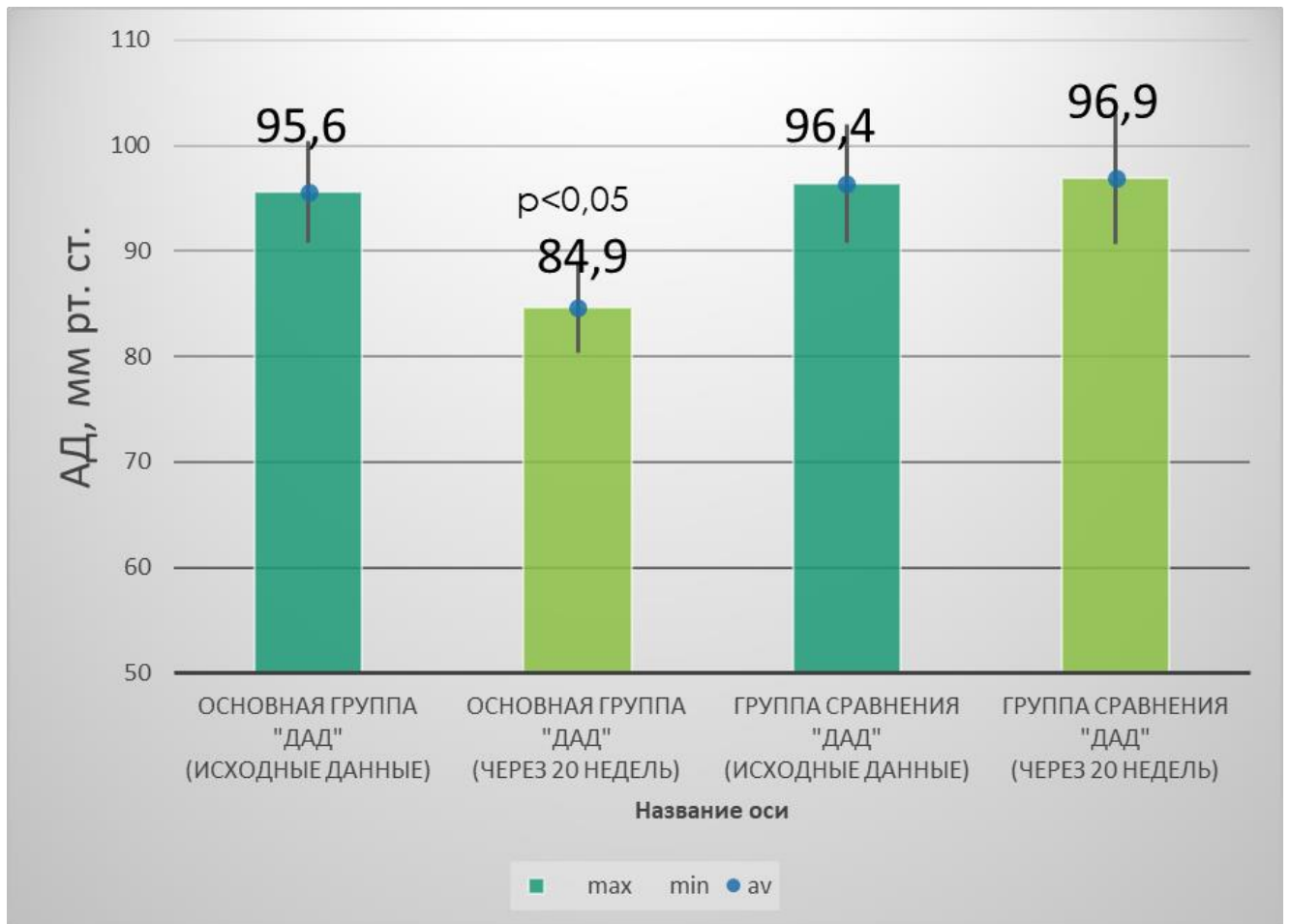


Рисунок 29 - Динамика среднесуточных показателей ДАД по данным СМАД в основной группе и группе сравнения: данные, полученные в начале исследования и спустя 20 недель

По результатам лабораторных исследований в динамике мы выявили достоверное повышение сывороточной концентрации адипонектина в основной группе:  $9,3 \pm 2,5$  мкг/мл в начале исследования и  $13,4 \pm 2,7$  мкг/мл через 20 недель ( $p < 0,05$ ), повышение концентрации адипонектина  $>15\%$  зарегистрировали у 93% пациентов, получающих телмисартан [6]. В свою очередь, в группе сравнения статистически значимых различий по уровню адипонектина в динамике не отметили (рисунок 30).



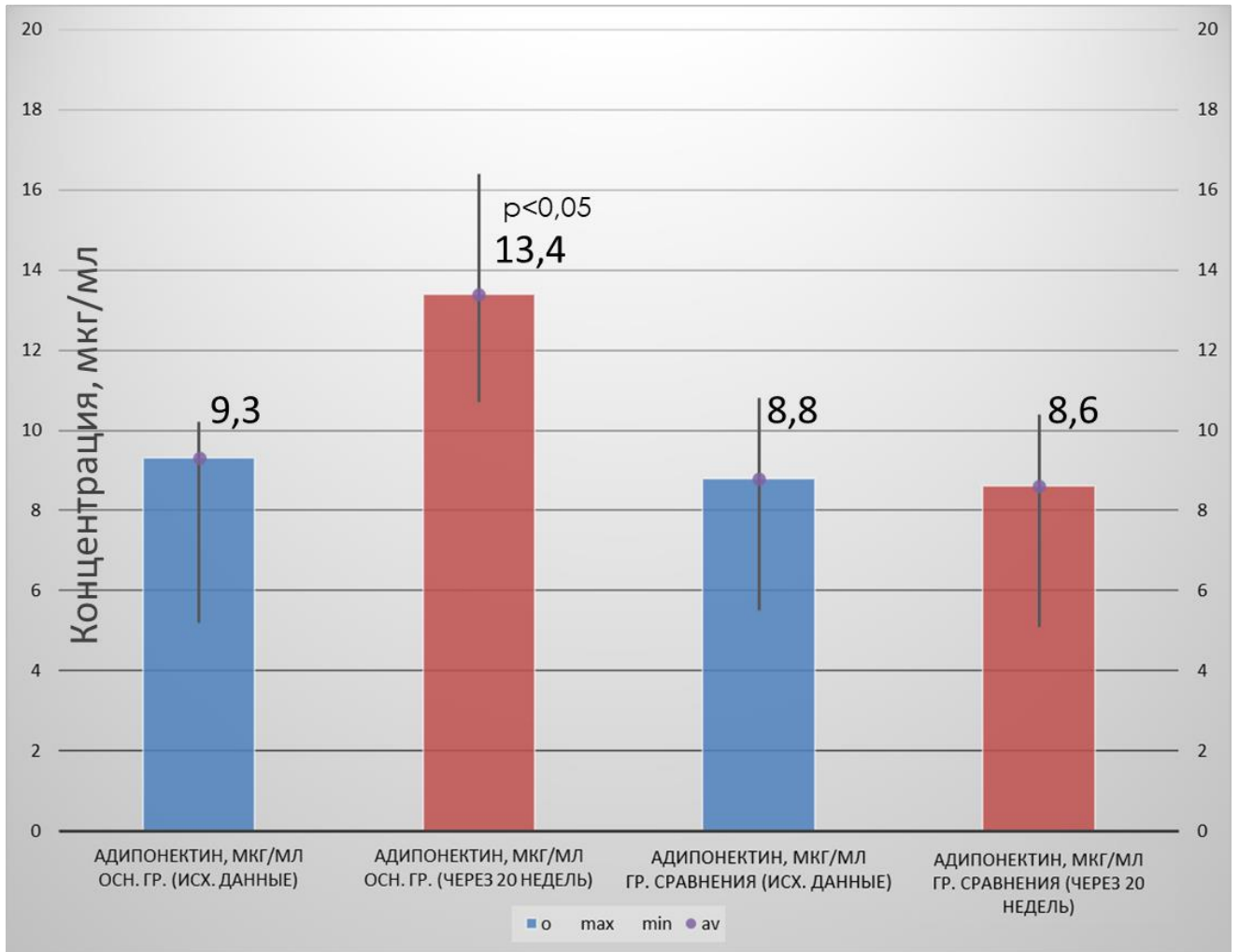


Рисунок 30 - Концентрация адипонектина в основной группе и группе сравнения в начале исследования и спустя 20 недель

В группе телмисартана мы также отметили достоверное снижение концентрации маркера воспаления вч-СРБ на 32% ( $8,8 \pm 2,2$  и  $6,0 \pm 1,4$  мг/л ( $p < 0,05$ )), в группе сравнения статистически значимых различий по концентрации этих показателей, исследованных в динамике, мы не отметили (рисунок 31) [6].

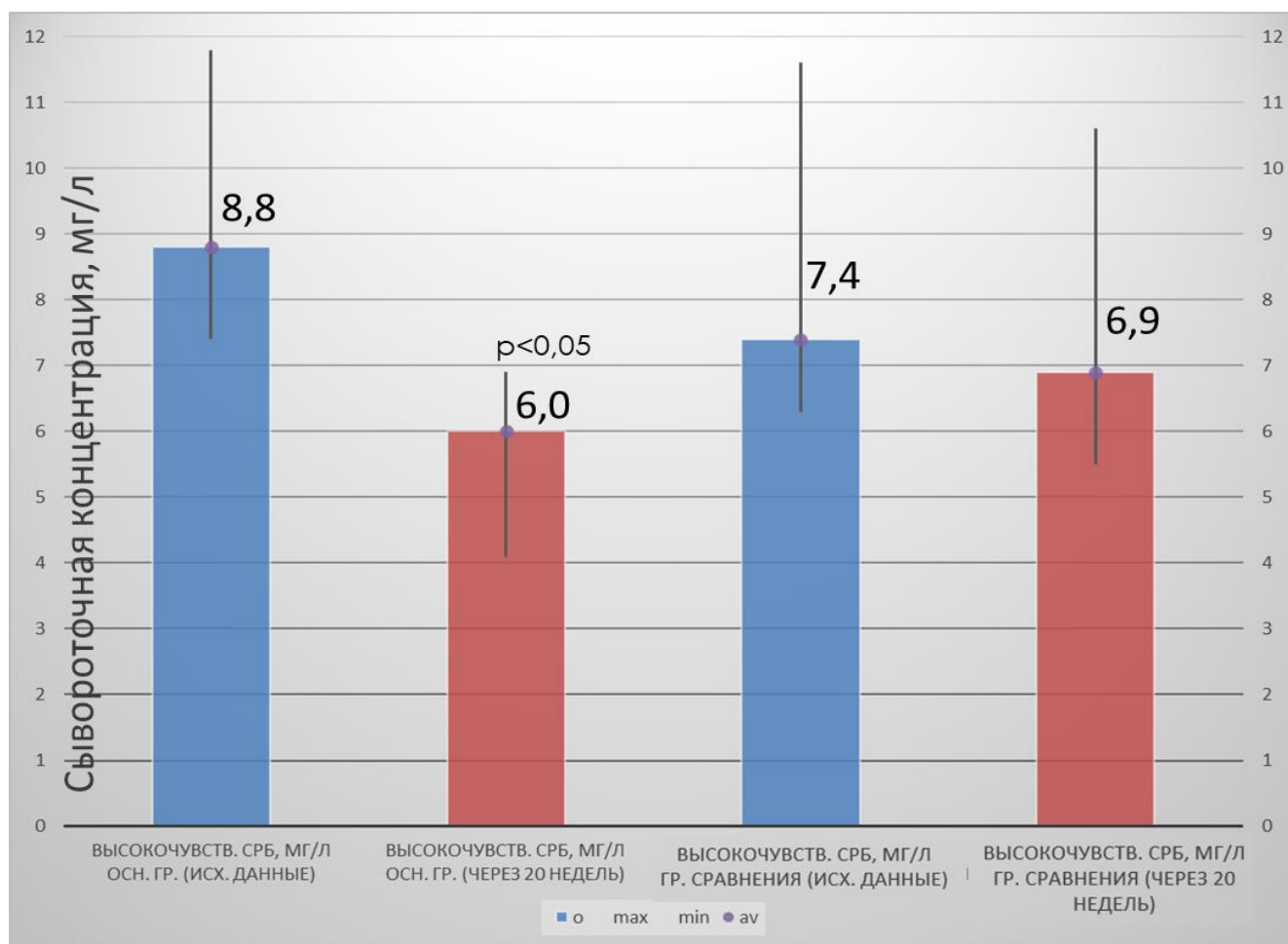


Рисунок 31 - Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в основной группе и группе сравнения в начале исследования и спустя 20 недель

При оценке в динамике других лабораторных исследований (концентрации глюкозы натощак, HbA1c, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, а также креатинина) достоверных различий спустя 20 недель мы не выявили.

Также за период наблюдения не было выявлено статистически значимого изменения ИМТ и ОТ и толщины эпикардиального жира между группами (рисунок 32). Однако при сравнении подгрупп пациентов, у которых толщина эпикардиального жира исходно превышала 7 мм (4 участника в основной группе и 5 - в контрольной), в подгруппе участников, принимавших телмисартан, мы отметили достоверное уменьшение толщины эпикардиальной жировой ткани с  $7,9 \pm 0,6$  мм до  $6,2 \pm 0,5$  мм, на 1,7 мм (21,5%) от исходной толщины ( $p < 0,05$ ) [7]. В подгруппе сравнения статистически значимого изменения толщины жировой ткани мы не выявили (рисунок 33).

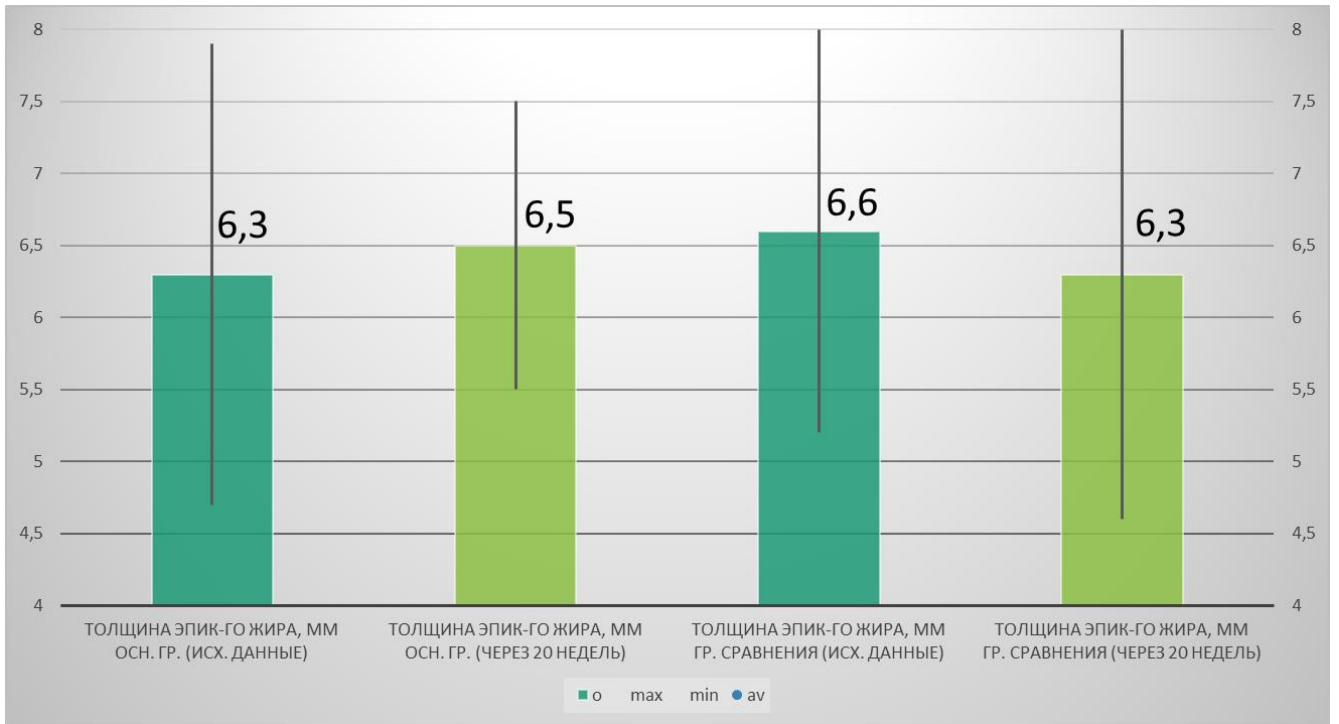


Рисунок 32 - Толщина эпикардиального жира в основной группе сравнения в начале исследования и спустя 20 недель

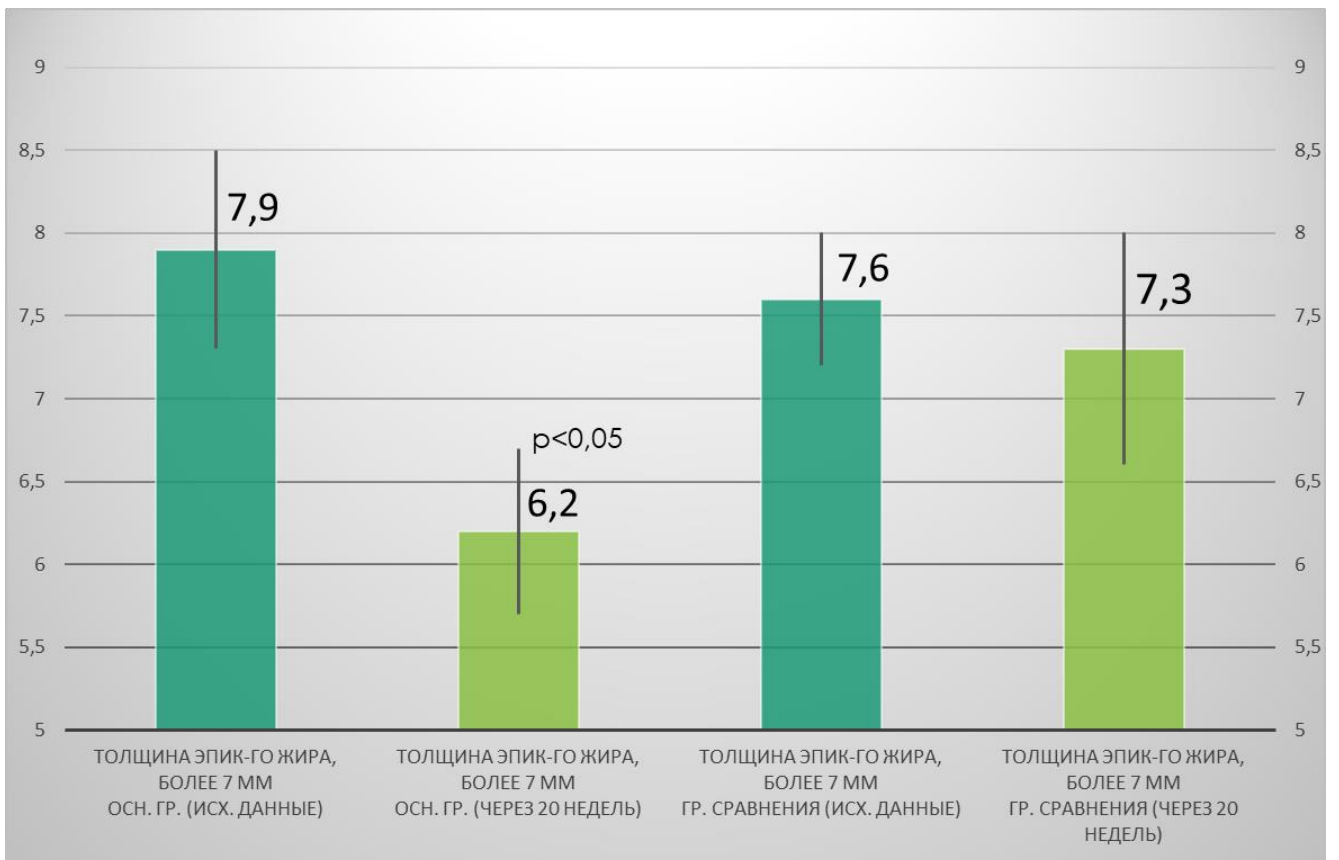


Рисунок 33 - Толщина эпикардиального жира в подгруппах с исходной толщиной эпикардиального жира, превышающей 7 мм, в начале исследования и спустя 20 недель

Таблица 18 - Результаты исследования (исходные данные и спустя 20 недель после начала терапии)

Показатели	Основная группа (исходные данные)	Основная группа (через 20 недель)	Группа сравнения (исходные данные)	Группа сравнения (через 20 недель)
Среднесуточное САД, мм рт. ст. (СМАД)	145,9±5,4	134,8±3,0 *	147,2±4,9	142,4±4,3
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст. (СМАД)	95,6±4,8	84,9±4,2*	96,4±5,6	96,9±6,2
Адипонектин, мкг/мл	9,3±5,6	13,4±6,6*	8,8±5,2	8,6±5,6
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКД-ЕРІ)	55,4±3,1	54,1±4,3	53,7±2,4	54,8±3,5
Высокочувств. СРБ, мг/л	8,8±3,0	6,0±2,8*	7,4±3,8	6,9±4,9
Общий холестерин, ммоль/л	4,3±2,5	4,4±2,0	4,6±1,9	4,5±2,1
ЛПНП, ммоль/л	2,3±1,0	2,5±0,6	2,5±0,8	2,3±1,7
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±3,1	6,7±2,7	6,2±3,7	6,5±3,0
НbA1c, ммоль/л	6,9±1,3	6,5±1,8	6,1±1,8	6,1±2,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	41,1±4,9	38,8±5,3	39,4±7,0	40,6±6,1
Окружность талии, см	М 122,8±7,0 Ж 118,5±3,0	М 120,5±7,5 Ж 120,1±2,7	М 123,1±9,9 Ж 116,8±7,5	М 125,0±6,3 Ж 117,2±4,8
Толщина эпикардиального жира, мм (основная и контрольная группы)	6,3±1,6	6,5±1,0	6,6±1,4	6,3±1,7
Толщина эпикардиального жира, мм (подгруппы с толщиной ≥ 7 мм)	7,9±0,6	6,2±0,5*	7,6±0,4	7,3±0,7

\*p<0,05

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 4.1 Обсуждение результатов основного исследования

Диагностика и лечение РАГ у пациентов с висцеральным ожирением представляет собой актуальную проблему, и требует поиска новых подходов и решений. Висцеральное ожирение ассоциировано с высокими кардиометаболическими рисками и сопровождается неблагоприятными патофизиологическими изменениями, включая эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление, протромбогенные процессы, альбуминурию, инсулинорезистентность и дислипидемию [120, 121]. Эти процессы, в свою очередь, являются пусковыми механизмами для развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний, и, в частности, артериальной гипертензии.

Согласно имеющимся на сегодня научным данным, у пациентов с висцеральным ожирением и артериальной гипертензией нередко наблюдается рефрактерность к многокомпонентной антигипертензивной терапии, в том числе, истинная РАГ, что обусловлено мультифакторной этиологией и общими патогенетическими механизмами развития обоих заболеваний [122]. В российском регистре пациентов с резистентной и неконтролируемой АГ РЕГАТА-ПРИМА у большинства участников регистрировали абдоминальное ожирение [20, 21]. По данным международных исследований распространенность истинной РАГ, подтвержденной СМАД, в общей популяции лиц с АГ не превышает 10% [50]. В том случае, если диагноз предполагаемой РАГ ставится только на основании офисных измерений АД, то по результатам СМАД истинная РАГ подтверждается не более чем у 2/3 пациентов [140].

При наборе пациентов в ретроспективную группу, мы изучили 1091 карту пациентов, страдающих ожирением и артериальной гипертензией и выявили истинную РАГ только у 60 человек (в 5,5% случаев). Несколько более низкую распространенность истинной РАГ в исследуемой когорте пациентов по сравнению с данными из цитируемых исследований можно объяснить строгостью отбора

пациентов для участия в нашем исследовании. Мы тщательно изучали анамнез каждого пациента, результаты ранее выполненных обследований, коморбидный фон и исходную терапию, перед тем как включить участника в исследование, стараясь максимально дифференцировать истинную РАГ от неконтролируемой по различным причинам АГ. Следует отметить, что в ходе нашего дальнейшего наблюдения истинная резистентность подтвердилась у всех пациентов в обеих группах.

При включении в исследование ключевыми критериями были наличие висцерального ожирения и истинной резистентной артериальной гипертензии - состояния, когда у пациента сохраняется АД  $>140/90$  мм рт. ст. на фоне приема трех или более антигипертензивных препаратов разных классов в максимальной или наивысшей переносимой дозировке, включая диуретик, либо ситуация, когда для достижения целевых значений АД пациент вынужден принимать четыре и более лекарственных средства.

Исходно группы статистически не отличались по возрасту и коморбидному фону. Среди сопутствующих заболеваний в обеих группах лидировал стенозирующий атеросклероз артерий различной локализации, также примерно у четверти пациентов в анамнезе был СОАС, подтвержденный ранее при помощи полисомнографии, и СД 2 типа. Полученные результаты сопоставимы с результатами отечественных и международных эпидемиологических исследований и подтверждают высокие кардиометаболические риски у пациентов с сочетанием висцерального ожирения и РАГ [25, 104]. Коррекция уровня АД, липидного и углеводного обмена в сочетании со снижением массы тела на фоне изменения образа жизни являются основополагающими мерами, направленными на снижение кардиометаболических рисков, профилактику ССО и улучшение качества жизни в данной популяции пациентов [130].

Большинство участников также имели ряд других патологий, включая НАЖБП, остеоартриты различной локализации, хронический подагрический артрит, бронхиальную астму, ХОБЛ, гипотиреоз, остеопороз, венозную недостаточность и лимфостаз нижних конечностей. Следует подчеркнуть, что в

обеих группах все пациенты, страдающие хроническим подагрическим артритом, исходно получали аллопуринол, либо фебуксостат в адекватных дозировках.

Хотелось бы отметить, что несмотря на назначение высоких дозировок ИАПФ/БРА, тиазидоподобных и (значительно реже) петлевых диуретиков в ретроспективной группе при повторном лабораторном исследовании, выполненном через 8 недель, сывороточная концентрация мочевой кислоты в обеих группах достоверно снизилась; также ни у одного пациента за 2 месяца не был зафиксирован приступ подагрического артрита или значительное снижение СКФ. Таким образом, мы делаем вывод, что при адекватном медикаментозном контроле нарушений пуринового обмена применение антигипертензивных препаратов, потенциально способных повысить уровень мочевой кислоты, возможен и безопасен.

Стоит отметить, что в ретроспективной группе пациенты достоверно чаще страдали морбидным ожирением ( $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$ ) и, в среднем, имели больший ИМТ и величину ОТ, процентное содержание жировой ткани в организме, а также площадь жира внутренних органов (параметр, характеризующий висцеральное ожирение) по сравнению с участниками из проспективной группы, однако по результатам корреляционного анализа статистически значимой ассоциации между исходными показателями ИМТ и ОТ и исходными показателями САД и ДАД по данным СМАД, выявлено не было ( $\rho = -0,16$  [95% ДИ:  $-0,40; 0,10$ ],  $p = 0,2308$  для ретроспективной группы; [ $\rho = -0,01$  [95% ДИ:  $-0,37; 0,35$ ],  $p = 0,9706$  для проспективной группы). По результатам однофакторного регрессионного анализа спустя 2 месяца от начала исследования связи между исходной величиной ИМТ и ОТ и шансом достижения целевых показателей САД также не отмечено (ОШ =  $0,98$  [95% ДИ:  $0,91; 1,04$ ],  $p = 0,5196$  и  $0,99$  [95% ДИ:  $0,95; 1,03$ ],  $p = 0,593$ , соответственно).

Обращают на себя внимание статистически достоверные различия в социально-экономическом статусе участников ( $p < 0,05$ ): в проспективной группе 63,3% пациентов (19 человек) были трудоустроены и, вероятно, имели стабильное материальное положение, что подтверждалось возможностью наблюдения в

частной клинике, либо в рамках программы ДМС от работодателя, либо за счет собственных средств. В ретроспективной группе были трудоустроены только 35% участников (21 человек). В ретроспективной группе большее количество участников имели инвалидность по сравнению с пациентами из проспективной группы (28,3% и 13,3% соответственно), однако различия по частоте наличия инвалидности у участников не достигают статистически достоверной значимости между группами. Согласно результатам однофакторного регрессионного логистического анализа вероятность достичь целевых показателей САД и ДАД в отдаленном периоде была выше у трудоустроенных участников исследования (ОШ 3,15, [95% ДИ: 1,32; 7,8],  $p = 0,0112$ ). Также было показано, что в отдаленном периоде целевых показателей САД и ДАД чаще достигали пациенты с высшим образованием (ОШ 2,59, [95% ДИ: 1,05; 6,78],  $p = 0,044$ ), однако при многофакторном анализе данные факторы потеряли свою значимость, как предикторов достижения целевых показателей АД.

Изначально между группами не было различий по количеству и набору принимаемых антигипертензивных препаратов (как по классам, так и по конкретным наименованиям). На фоне исходной терапии группы не различались по показателям офисного САД и ДАД, а при анализе результатов СМАД, выполненного при первичном обследовании, в проспективной группе значения среднесуточного ДАД оказались достоверно выше.

Хотелось бы отметить, что часть пациентов в обеих группах исходно получали низкие или средние терапевтические дозировки тех или иных препаратов. Перед включением таких участников в исследование мы тщательно анализировали причину назначения низких дозировок того или иного препарата и допускали к участию только тех пациентов, у которых недостаточные дозировки объяснялись непереносимостью высоких доз медикаментов (развитием выраженных побочных эффектов на высоких дозировках). Так, при детальной оценке схемы терапии было выявлено, что 8 человек из ретроспективной группы (19% от пациентов группы, принимавших БРА) и 4 человека из проспективной (21% от участников группы, принимавших БРА) исходно принимали низкие дозы БРА (лозартан 50 мг/сут,



валсартан 80 мг/сут.). Основные причины приема сниженной дозировки БРА – ранее зарегистрированная гиперкалиемия и гиперурикемия на фоне приема БРА.

Низкие и среднетерапевтические дозировки ИАПФ (эналаприл 5 мг/сут, лизиноприл 10 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут,) получили 3 человека в ретроспективной группе (16,7% от пациентов группы, получавших ИАПФ) и 2 человека в проспективной (16,7% пациентов группы, принимавших ИАПФ). Ограничение дозировок было обусловлено развитием кашля при попытке назначения большей дозы препарата. Всем этим пациентам в дальнейшем ИАПФ были заменены на адекватные дозировки БРА.

Один человек из проспективной группы исходно принимал низкую дозу тиазидного диуретика (6,25 мг гидрохлортиазида). У этого пациента были частые обострения подагрического артрита и выраженное повышение концентрации мочевой кислоты на фоне приема уже 12,5 мг гипотиазида. В дальнейшем при назначении фебуксостата контроль уровня мочевой кислоты улучшился, пациенту был назначен тиазидоподобный диуретик индапамид в дозировке 2,5 мг/сут, на фоне сочетанного приема этих препаратов уровень мочевой кислоты удерживался на уровне целевых значений (< 360 мкмоль/л).

Три человека (5%) в ретроспективной группе принимали низкие и среднетерапевтические дозировки БКК (амлодипин 2,5 мг/сут)/ Все указанные пациенты отмечали непереносимость высоких дозировок БКК (отеки н/к, гиперемия лица, учащенное сердцебиение, головную боль).

Проанализировав особенности терапевтической схемы у каждого пациента, мы изначально ставили под сомнение истинность резистентности к антигипертензивной терапии у тех пациентов, которые исходно принимали недостаточно высокие дозировки отдельных препаратов. Мы принимали решение о включении в исследование таких пациентов только при условии, что участник получал в низкой дозировке не более двух препаратов из схемы, в которой присутствовали 4 и более препаратов, а остальные антигипертензивные медикаменты присутствовали в высоких и максимальных дозах. В дальнейшем, после коррекции схемы (повышения дозы, замены, либо добавления

дополнительных препаратов) у всех этих пациентов сохранилась необходимость в приеме четырех и более антигипертензивных агентов для достижения целевых значений АД, что подтверждало истинную резистентность к антигипертензивной терапии.

Также следует упомянуть, что исходно в проспективной группе 1 пациент принимал потенциально нежелательную комбинацию антигипертензивных препаратов, совмещая БРА и ИАПФ.

По результатам первичного обследования пациентам в обеих группах скорректировали медикаментозную терапию строго в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии РКО и ESC. Также все участники получили подробные рекомендации по модификации образа жизни с целью снижения массы тела и улучшения состояния здоровья: пациентам предлагали придерживаться гипокалорийного низкосолевого рациона питания, обсуждали способы коррекции неоптимальных пищевых привычек и повышение физической активности.

Каждый пациент в ретроспективной группе получил индивидуальный диетический рацион, разработанный на основании проведенного обследования. Персональный план питания представлял низкокалорийную низкосолевою, сбалансированную по макро- и микронутриентам диету, учитывающую сопутствующие заболевания и вкусовые предпочтения пациента.

В проспективной группе всем участникам мы предлагали придерживаться рациона DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), известного валидированного рациона питания с пониженной калорийностью, разработанного в конце XX века специалистами ведущих национальных институтов здоровья США, направленного на контроль кардиометаболических факторов риска [67].

В исследованиях было показано, что уменьшение массы тела всего на 5-7 процентов от исходных значений уже приводит к многочисленным положительным эффектам для здоровья у пациентов с ожирением, данная величина должна рассматриваться, как первоначальная цель лечения [109]. В нашей работе при помощи однофакторного логистического регрессионного анализа мы

продемонстрировали, что исходный более низкий ИМТ (менее 40,6 м<sup>2</sup>) и ОТ (менее 129,5 см) являются предикторами достижения целевых значений АД поданным ДМАД в отдаленном периоде у пациентов с ВО (ОШ = 5,96 [95% ДИ: 2,31; 17,1],  $p = 0,0004$  для ИМТ и ОШ = 7,51 [95% ДИ: 2,89; 21,7],  $p < 0,0001$  для ОТ). Напротив, увеличение ИМТ в течение 10 месяцев даже на 1 кг/м<sup>2</sup> и ОТ на 1 см по сравнению с исходными показателями достоверно снижало шансы достичь целевых САД и ДАД (ОШ 1,13, [95% ДИ: 1,05; 1,24],  $p = 0,0047$  для ИМТ; ОШ 1,07, [95% ДИ: 1,03; 1,13],  $p = 0,0029$  для ОТ).

Снижение веса происходит в следствие дефицита калорий, обусловленного разницей между потреблением энергии и ее расходом, однако следует принимать во внимание значительные индивидуальные различия между пациентами, например, в исходной скорости метаболизма и эффект метаболической адаптации - замедление расхода энергии в ответ на снижение ее поступления [31]. На сегодня не доказано преимуществ в отдаленной перспективе какого-то конкретного низкокалорийного диетического рациона перед другими, будь то низкокалорийные диеты, сбалансированные по жирам, белкам и углеводам, такие как DASH или средиземноморская диета, рационы с ограничением жиров, низкоуглеводные, высокобелковые и другие диеты. [129]. Таким образом, мы сочли возможным не учитывать влияние различий в диетических рекомендациях, полученных пациентами в ретроспективной и проспективной группах на результаты лечения.

При коррекции медикаментозной терапии пациентам в проспективной группе в случаях, когда это было клинически оправданно и целесообразно, мы намерено отдавали предпочтение тем препаратам, которые показали в исследованиях максимально благоприятный метаболический профиль, наибольшую продолжительность действия и минимально выраженные побочные эффекты внутри своего класса. Так, большинству пациентов, принимающих БРА, вместо ранее назначенных сартанов с ограниченной продолжительностью действия (преимущественно лозартана и валсартана) назначили азилсартан и телмисартан, отличающиеся благоприятным метаболическим профилем, длительно сохраняющимся антигипертензивным действием, а также благотворными

плейотропными эффектами. Важно отметить, что пациенты с хроническим коронарным синдромом и ХСН со сниженной ФВ в анамнезе продолжили прием ранее назначенных ИАПФ, при необходимости мы корректировали дозировки этих препаратов, повышая до максимальных. Участникам с выраженными побочными эффектами на фоне приема БКК амлодипина, фелодипина и нифедипина (в первую очередь, периферическими отеками, тахикардией и головной болью на фоне терапии) указанные препараты мы заменили на лерканидипин, значительно реже вызывающий описанные симптомы.

Учитывая известное неблагоприятное влияние тиазидного диуретика гидрохлортиазида на показатели липидного профиля и углеводный обмен, мы рекомендовали участникам заменить его на тиазидоподобный диуретик индапамид, обладающий нейтральным метаболическим профилем, либо на хлорталидон, отличающийся максимальной эффективностью и продолжительностью действия среди препаратов данного класса. Хлорталидон в сочетании с азилсартаном входит в состав комбинированного высокоэффективного препарата Эдарби Кло. Препаратами выбора среди бета-адреноблокаторов стали препараты с вазодилатирующими свойствами небиволол и карведилол (за исключением нескольких пациентов с постоянной формой ФП в анамнезе, с целью контроля ЧСС они продолжили прием ранее назначенного метопролола сулцината). В случае неэффективности многокомпонентной схемы из препаратов первой, второй и третьей линии мы включали в схему препарат четвертой линии  $\alpha_1$ -адреноблокатор доксазозин, показавший в исследованиях благоприятные эффекты при лечении пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Также учитывались индивидуальные особенности лекарственного анамнеза и коморбидного фона каждого участника. Тем пациентам, которые принимали дженерики, мы рекомендовали переход на оригинальные препараты. Также по результатам СМАД некоторым участникам мы изменили время приема препаратов.

Следует отметить, что в ретроспективной группе выбор препаратов был в значительной степени ограничен препаратами, которые имелись в наличии в

клинике, а также медикаментами, отпускаемыми населению в соответствии с Перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, т.к. значительная часть представителей ретроспективной группы относилась к льготным категориям граждан. Тем не менее, анализируя данные, полученные из архивных медицинских карт, мы отметили, что даже в условиях подобных ограничений в ретроспективной группе, отражающей реальную клиническую практику, также проводили оптимизацию антигипертензивной терапии: пациентам корректировали нерациональные медикаментозные схемы, увеличили дозировки отдельных препаратов до максимальных, либо максимально переносимых, большинству участников заменили ранее назначенный тиазидный диуретик гидрохлоротиазид на тиазидоподобный препарат индапамид. В качестве препарата четвертой линии в ретроспективной группе предпочтение часто отдавали моксонидину, вероятно в связи с его положительным влиянием на инсулинорезистентность.

В обеих группах после коррекции терапии большинство пациентов получили антагонист МКР спиронолактон, показавший максимальную эффективность в качестве дополнительного препарата при лечении РАГ в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании PATHWAY 2 [151]. Следует отметить, что эплеренон назначали только тем пациентам, у кого ранее отмечали гинекомастию на фоне приема спиронолактона.

На момент проведения второго СМАД через 8 недель (2 месяца) после первой коррекции антигипертензивной терапии пациенты из ретроспективной группы получали  $4,8 \pm 0,5$  препаратов (исходно -  $3,9 \pm 0,8$ ), в проспективной –  $4,7 \pm 0,7$  препаратов (исходно -  $3,9 \pm 0,7$ ). Статистически значимых различий по количеству препаратов между группами выявлено не было.

По результатам повторного обследования мы отметили, что офисное САД в ретроспективной группе снизилось на 11,1%, ДАД – на 11,0%; в свою очередь, в проспективной группе офисное САД снизилось на 24,3%, ДАД – на 21,5%.

Среднесуточные показатели САД по данным СМАД в ретроспективной группе снизились на 12,8%, ДАД – на 12,1%, в свою очередь, в проспективной группе среднесуточное САД снизилось на 18,1%, ДАД – на 21,5%. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Очевидно, что как по результатам офисного измерения, так по данным СМАД, пациенты из проспективной группы достигли значительно более низких показателей АД, особенно яркая разница между группами наблюдалась по показателям офисного АД. Мы не можем уверенно утверждать, что наше наблюдение абсолютно лишено погрешности: при ведении ординаторами медицинской документации в некоторых случаях могло иметь место копирование анамнеза и данных физикального исследования из предыдущего осмотра, на такое подозрение нас натолкнуло наблюдение, что у некоторых пациентов из ретроспективной группы на фоне выраженной динамики результатов, полученных при СМАД, показатели офисного САД и ДАД через 8 недель не изменились, однако данное наблюдение также может объясняться феноменом гипертензии белого халата. Тем не менее, данные СМАД достоверно свидетельствуют, что коррекция медикаментозной терапии в проспективной группе привела к значительно лучшему контролю АД.

Помимо коррекции антигипертензивной терапии в обеих группах пациентам при необходимости оптимизировали гиполипидемическую терапию. Исходно в проспективной группе зафиксированы достоверно более высокие сывороточные концентрации общего холестерина и триглицеридов, к тому же на момент включения по сравнению с ретроспективной группой в проспективной группе пациенты получали статины достоверно реже (33,3 и 63,3% соответственно). После коррекции терапии через 8 недель статины уже получали 93,3% участников из проспективной и 75% - из ретроспективной группы. Следует признать, что оценить объективно выраженность и частоту дислипидемии в исследуемой популяции было достаточно сложно, т.к. в обеих группах исходно присутствовали как пациенты, которые не получали ранее статины, так и те, кто принимал статины в различных

дозировках, с частичным или, значительно реже, полным контролем дислипидемии.

Следует подчеркнуть, что только у одного пациента в ретроспективной группе, не принимавшего статины, исходно наблюдались целевые показатели липидного спектра. На фоне коррекции гиполипидемической терапии в проспективной группе отмечено более выраженное снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП по сравнению с пациентами из ретроспективной группы, по результатам второго лабораторного обследования уровень ЛПНП в проспективной группе стал достоверно ниже показателей в ретроспективной группе, а ЛПВП – выше ( $p < 0,05$ ). Адекватная гиполипидемическая терапия, направленная на достижение целевых значений ЛПНП и триглицеридов, а также гиполипидемический рацион питания играют важнейшую роль в коррекции рисков ССО у пациентов с высокими кардиометаболическими рисками [91, 12].

Первоначально в рамках нашей работы мы планировали дополнительно оценить влияние на показатели артериального давления терапии аналогами ГПП-1, широко используемыми в международной практике как для лечения СД 2 типа, так и для снижения массы тела. В исследованиях как на животных моделях, так и с участием пациентов, страдающих СД 2 типа неоднократно отмечали снижение АД на фоне долгосрочной инъекционной терапии аналогами ГПП-1 [94, 168, 117]. Антигипертензивный эффект аналогов ГПП-1 обусловлен натрийуретическим действием на почки, вазодилатацией, обусловленной влиянием на эндотелиальные клетки и снижением симпатической активности катехоламиновых нейронов ствола головного мозга [105]. Хотя исходно мы обсуждали возможность длительной терапии препаратами из данного класса со всеми участниками из проспективной группы (после тщательного изучения анамнеза и исключения противопоказаний), решение о курсовом лечении приняли только 9 человек (30% пациентов). Основными причинами отказа от терапии была высокая стоимость препаратов на фоне необходимости длительного курса лечения, а также инъекционный путь введения препаратов, что особенно актуально для лираглутида, требующего ежедневного применения. Тем не менее 5 пациентов (55,6% от всех, получающих

аналоги ГПП-1 в проспективной группе) получали лираглутид в дозировке 3 мг/сут и 4 пациента (44,4%) – семаглутид в дозировке 1 мг/нед. Следует подчеркнуть, что в РФ семаглутид не зарегистрирован в качестве препарата для лечения ожирения, в связи с чем мы назначали семаглутид только пациентам с СД 2 типа в анамнезе, в дозировке, рекомендованной для лечения именно СД. Все участники, получавшие аналоги ГПП-1 продолжили применение на протяжении, минимум, 8 месяцев, и продемонстрировали снижение ИМТ на 3,5-7,3 кг/м<sup>2</sup> на фоне соблюдения гипокалорийной диеты, все они достигли целевых показателей как САД, так и ДАД по результатам ДМАД. К сожалению, количество пациентов, получавших аналоги ГПП-1 в нашем исследовании, было весьма скромным, что не позволяет нам сделать объективные весомые выводы. Тем не менее, наши наблюдения созвучны с результатами, описанными в международной литературе, в том числе, в исследованиях LEADER, REWIND, SUSTAIN-6 и PIONEER-6 [98, 63, 117, 47].

По результатам телефонного интервьюирования всех участников спустя 10 месяцев после начала исследования (8 месяцев после повторного обследования, включавшего СМАД и коррекции терапии) мы выяснили, что средние показатели АД по данным ДМАД за последние две недели перед звонком кардинально различались между группами, причем как по САД, так и по ДАД. Так, о целевых стабильных значениях САД (<135 мм рт. ст.) сообщили 93,3% пациентов из проспективной группы и только 10% из ретроспективной, целевые показатели ДАД (<85 мм рт. ст.) подтвердили 96,7% участников из проспективной группы и только 18,3% пациентов - из ретроспективной.

Сравнивая результаты ДМАД и второго СМАД, выполненного восьмью месяцами ранее (принимая во внимание различия в целевых показателях СМАД и ДМАД), очевидно, что за 8 месяцев в проспективной группе прослеживается достоверное улучшение контроля АД. Напротив, в ретроспективной группе мы отметили значительное ухудшение контроля АД по сравнению с результатами второго СМАД. Напомним, что через 2 месяца после начала исследования на фоне первой коррекции терапии целевых значений среднесуточного САД по результатам СМАД (<130 мм рт. ст.) достигли 66,7% участников в проспективной группе и 35%



- в ретроспективной, целевые среднесуточные показатели ДАД (<80 мм рт. ст.) в проспективной группе были зарегистрированы у 60% участников, в ретроспективной - у 36,7% пациентов.

На основании нашего опыта работы с пациентами с РАГ и ожирением, который коррелирует с данными международных исследований, мы вынуждены признать, что отсутствие контроля над АД при РАГ в данной популяции представляет хроническую рецидивирующую проблему [138]. Действительно, зачастую, несмотря на первоначально достигнутые хорошие результаты лечения на фоне адекватно подобранной многокомпонентной антигипертензивной терапии через какое-то время большинство пациентов вновь отмечает неудовлетворительный контроль АД. Именно поэтому изначально мы поставили задачу не только максимально оптимизировать схемы антигипертензивной терапии в проспективной группе, но и отследить дальнейшую судьбу пациентов из обеих групп, оценить отдаленные результаты терапии, попытаться найти предикторы ухудшения результатов лечения с течением времени и на основании полученных данных оптимизировать стратегию ведения пациентов с сочетанием ВО и РАГ в анамнезе.

Учитывая, что изначально мы максимально строго подошли к отбору участников для нашего исследования и включали только тех пациентов, у которых резистентность к антигипертензивной терапии была подтверждена при помощи СМАД, исходно получавших многокомпонентную лекарственную схему, включающую блокаторы РААС, БКК и диуретик в адекватных дозировках и предварительно прошедших развернутое обследование для исключения вторичных гипертензий, мы решили максимально сфокусироваться на детальном изучении особенностей приверженности терапии в изучаемой популяции.

Приверженность лечению - сложное комплексное явление, на которое оказывают влияние социально-экономические факторы, особенности конкретной системы здравоохранения и терапии, само заболевание, личностные характеристики пациента и особенности его взаимодействия с лечащим врачом [39]. Среди ведущих факторов, препятствующих соблюдению режима лечения при

АГ, выделяют большое количество ежедневно принимаемых таблеток, плохую переносимость отдельных препаратов и недостаточно прочные взаимоотношения между врачом и пациентом, именно эти причины рассматривают в качестве мишеней при работе над улучшением приверженности [92]. Проблему приверженности подробно обсуждают в последних рекомендациях ESC по ведению пациентов с артериальной гипертензией от 2018 г. Авторы подчеркивают, что высокая приверженность может быть достигнута при индивидуальной работе с пациентами за счет упрощения медикаментозной схемы, например, за счет использования комбинированных препаратов, но ведущую роль играет именно коллаборация между врачом и пациентом, целью которой является осознанное стремление пациента к соблюдению надлежащего режима лечения, понимание важной роли терапии в профилактике развития сердечно-сосудистых катастроф, поддержании и улучшении качества жизни [74].

Хотелось бы отметить, что мы намеренно используем термин «приверженность» (*adherence* – англ.), а не «комплаентность» (*compliance* – англ.). В отечественной литературе данные понятия нередко трактуются, как синонимы, в то время как исходно они имеют принципиально разный смысл. *Комплаенс* подразумевает патерналистическую модель взаимодействия между врачом и пациентом, последний воспринимается как пассивный участник лечебного процесса, который неукоснительно выполняет рекомендации лечащего доктора из уважения и доверия к его авторитету. Напротив, *приверженность* рекомендуемому лечению означает доверительные партнерские взаимоотношения с лечащим врачом, активное участие пациента в лечебном процессе, его заинтересованность и мотивированность, совместное принятие решений [151]. В нашем исследовании мы попытались выстроить с пациентами из проспективной группы именно такой тип взаимодействия. Нашей целью было наряду с максимальной оптимизацией терапии дать пациенту поддержку и чувство уверенности, помочь лучше понимать и научить контролировать заболевание, укрепить его готовность к положительным переменам, повысить осознанность и самодисциплину, и внедрение такого инструмента, как дневник самоконтроля, на наш взгляд, хорошо дополнило

лечение. Мы предполагаем, что наличие ожирения у наших пациентов дополнительно осложняло формирование партнерских взаимоотношений и продуктивное взаимодействие, т.к. большинство пациентов уже имели в своей жизни отрицательный опыт коммуникации с медицинскими работниками, стигматизирующими лишней вес, которые негативно и предвзято относились к ним.

Как мы уже упоминали выше, с участниками из проспективной группы на протяжении последующих 8 месяцев после второго обследования поддерживали регулярную структурированную двустороннюю обратную связь на основании дневника самоконтроля, который пациенты пересылали лечащему врачу при помощи смартфона или планшета по мессенджеру.

В процессе обратной связи на основании анализа дневника самоконтроля лечащий врач вместе с пациентом корректировал некоторые исходные рекомендации: заменял отдельные таблетки на полипиллы с эквивалентным составом при сложностях, возникающих в связи с необходимостью приема большого количества препаратов, корректировал план питания при пищевой непереносимости или нежелании употреблять отдельные продукты, а также при невозможности соблюдения рекомендуемой кратности приемов пищи, оптимизировал физические нагрузки. Так, двум пациентам с выраженным гонартрозом скорректировали план физических нагрузок с учетом ортопедической патологии и рекомендаций врача-ортопеда. Очевидно, что регулярная обратная связь оказала значительное положительное влияние на приверженность терапии и, непосредственно, на результаты лечения. По результатам многофакторного регрессионного логистического анализа поддержка регулярной структурированной обратной связи между врачом и пациентом оказалась наиболее мощным предиктором как достижения целевых показателей АД (ОШ 31,2 [95% ДИ: 5,09; 316],  $p < 0,0006$ ), так и уменьшения ИМТ и ОТ (ОШ 7,13 [95% ДИ: 2,07; 33,5],  $p = 0,0044$ ) спустя 10 месяцев от начала исследования [7].

К сожалению, в мировой практике на сегодняшний день отсутствуют золотые стандарты оценки приверженности терапии, однако достаточно широко

применяются косвенные методы, такие как различные опросники, шкалы, интервьюирование, а также биохимический скрининг.

В нашем исследовании мы использовали два метода анализа приверженности: широко известную в РФ и за рубежом валидированную шкалу MMAS-8, разработанную специально для пациентов с АГ [127, 12] и индивидуальное детальное интервьюирование.

При оценке приверженности антигипертензивной терапии по валидированной шкале (мы попросили пациентов ответить на вопросы устно), мы отметили, что хотя в проспективной группе среднее количество баллов было достоверно выше по сравнению с ретроспективной ( $7,2 \pm 0,7$  и  $6,3 \pm 1,3$  баллов соответственно,  $p < 0,05$ ), тем не менее средние результаты в обеих группах находились в диапазоне умеренной приверженности, что не объясняло столь выраженных различий в показателях АД между группами. Стоит подчеркнуть, что хотя данная шкала разрабатывалась именно для изучения приверженности антигипертензивной терапии, ее валидность несколько ограничена спецификой зарубежных систем здравоохранения, а также закрытостью вопросов. Для более детальной и углубленной оценки приверженности лечению мы дополнительно провели интервьюирование участников.

По результатам звонка мы узнали, что через 8 месяцев после повторного обследования в ретроспективной группе пациенты стали принимать в среднем значительно меньше препаратов по сравнению с тем количеством, которое они получили после повторной коррекции терапии:  $4,9 \pm 0,6$  и  $3,4 \pm 1,0$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Показательно, что если после второго обследования большинство пациентов (60%), принимали 5 препаратов, то через 8 месяцев большая часть участников принимали только 3 препарата (48,3%). Напротив, в проспективной группе количество принимаемых препаратов за 8 месяцев статистически не изменилось:  $4,7 \pm 0,7$  и  $4,6 \pm 0,7$  соответственно.

При более детальном расспросе мы узнали, что за прошедший период у большинства участников из ретроспективной группы медикаментозная схема значительно изменилась, большая часть пациентов заменили, либо отменили два и

более ранее назначенных препаратов в схеме. Примечательно, что проспективной группе ни один участник не заменил/отменил более одного антигипертензивного препарата. Приверженность медикаментозной терапии в проспективной группе спустя 8 месяцев оказалась значительно выше.

В течение периода, прошедшего с момента повторного обследования, пациенты из ретроспективной группы при необходимости обращались в различные ЛПУ (поликлиники по м/ж, стационары, санатории), что негативно сказалось на приверженности терапии. 50% участников из группы реальной клинической практики сообщили, что неоднократно изменяли антигипертензивную схему лечения по рекомендации нескольких врачей-терапевтов и кардиологов, у которых они побывали на консультациях за прошедшие 8 месяцев. Пациенты признавали, что им было сложно разобраться в противоречивых назначениях и выбрать предпочтительную схему. К сожалению, определить причины, по которым врачи сторонних ЛПУ изменяли достаточно эффективные тщательно подобранные рабочие схемы антигипертензивной терапии, зачастую уменьшая количество препаратов и дозировки, в рамках данного исследования не представляется возможным.

В проспективной группе все пациенты на протяжении всего исследования наблюдались у постоянного лечащего врача-кардиолога, ни один из участников не изменил терапию по рекомендации врача из другого лечебного учреждения.

Ряду пациентов из проспективной группы антигипертензивная терапия корректировалась при очных визитах постоянным лечащим врачом, во все случаях оптимизация схемы заключалась в снижении дозировок, либо (значительно реже) отмене того или иного препарата в связи с тенденцией к гипотонии.

В обеих группах часть участников самостоятельно изменили схему лечения. Интересно, что мотивы самостоятельного изменения схемы терапии несколько различались между группами. В обеих группах ни один пациент не указал в качестве причины коррекции схемы ее недостаточную эффективность. Основными причинами самостоятельной отмены/замены препаратов в ретроспективной группе выступали нежелание принимать два мочегонных препарата одновременно

(например, торасемид и спиронолактон), «слишком большое количество таблеток», отсутствие препарата в списке жизненно важных препаратов, которые пенсионеры и инвалиды могут получать бесплатно в аптеках при поликлиниках, высокая стоимость, желание принимать те же антигипертензивные препараты, которые были назначены знакомым или принимали члены семьи, субъективное ощущение плохой переносимости отдельных препаратов или их высоких дозировок.

Любопытно, что в проспективной группе в качестве ведущей причины самостоятельной коррекции терапии (надо признать, весьма незначительных изменений) пациенты указывали субъективную плохую переносимость целевых показателей АД (жалобы на слабость, головокружение).

Учитывая кардиологическую направленность нашего исследования, мы не ставили перед собой непосредственную задачу добиться снижения массы тела у участников. Тем не менее, при работе с обеими группами доктора обсуждали с пациентами положительные эффекты, которые несет для них потеря веса, давали подробные рекомендации по модификации образа жизни, в том числе, предпочтительному рациону питания, акцентировали внимание на необходимости ежедневных физических нагрузок.

Спустя 10 месяцев от начала исследования мы отметили, что за прошедший период пациенты из проспективной группы достоверно снизили массу тела, ИМТ участников уменьшился на 7,7% ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, в ретроспективной группе статистически значимых динамики ИМТ мы не отметили. Ту же закономерность можно наблюдать при оценке величины ОТ в динамике, в проспективной группе отмечено пусть небольшое, но статистически значимое уменьшение этого показателя, на 3,2% ( $p < 0,05$ ). В ретроспективной группе ОТ достоверно не изменилась. Регулярная обратная связь с лечащим врачом оказалась достоверным мощным предиктором более выраженного уменьшения ИМТ и ОТ.

Также мы выяснили, что пациенты в проспективной группе на момент звонка вели достоверно более активный образ жизни: среднее количество минут ходьбы в неделю по словам пациентов из проспективной группы составило  $213,7 \pm 98,0$  минут, в ретроспективной -  $108,8 \pm 62,8$  минут. К сожалению, оценить и сравнить

исходную физическую активность между группами не представляется возможным, т.к. мы связывались с участниками из ретроспективной группы лишь однократно, в конце исследования.

При оценке приверженности диете мы не нашли подходящего компактного международного валидированного опросника, отвечающего нашим целям, поэтому использовали собственную шкалу. В проспективной группе средний балл был достоверно выше по сравнению с ретроспективной группой:  $2,6 \pm 0,9$  и  $2,2 \pm 0,8$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Следует также отметить, что пациенты из проспективной группы чаще отмечали максимальную приверженность рекомендациям по питанию по сравнению с участниками из ретроспективной группы. Закономерно, что в обеих группах те пациенты, которые сообщали о максимальной приверженности диетическим рекомендациям, показали лучшие результаты своих группах по снижению массы тела.

Нельзя исключить, что пациенты в проспективной группе были исходно более мотивированы на результат лечения, так как трудоспособность и, следовательно, социальная стабильность напрямую зависят от состояния здоровья и качества жизни.

Учитывая высокую распространенность различных вариантов РПП в популяции пациентов с избыточным весом, мы провели анкетирование участников при помощи опросника EDE-QS с целью скринингового выявления симптомов РПП (без непосредственной диагностики того или иного расстройства). По результатам опросника мы не выявили достоверных различий между группами по среднему количеству баллов, однако в ретроспективной группе было значительно больше пациентов, у которых сумма баллов превышала 13-15 баллов, это пороговое значение, указывающее на высокую вероятность наличия РПП. Всем пациентам с высокими баллами по шкале EDE-QS мы рекомендовали обратиться в профильные центры, занимающиеся проблемой лечения РПП, таким пациентам, как правило, необходима длительная индивидуальная и групповая психотерапия. Золотым стандартом лечения РПП является диалектическая бихевиоральная терапия (ДБТ), одно из направлений когнитивной поведенческой терапии, а также

консультирование и ведение врача-диетолога, специализирующееся на проблеме РПП.

Известно, что высокий уровень психоэмоционального стресса является одним из важнейших факторов, негативно влияющих на приверженность терапии [99]. В ходе разговора мы проанализировали уровень тревожности и предрасположенность к депрессии у участников при помощи опросника HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Согласно полученным результатам, в ретроспективной группе мы значительно чаще имели основание подозревать у пациентов наличие клинически значимого тревожного расстройства по сравнению с участниками из проспективной группы (в 33,3% и в 10% случаев соответственно,  $p < 0,05$ ). Всем пациентам с высокой суммой баллов мы рекомендовали обратиться за консультацией к психотерапевту. К сожалению, мы не имели возможности сравнить уровень тревоги в динамике, однако уверены, что хорошие результаты лечения (контроль АД, снижение веса, повышение физической активности) в сочетании с регулярной поддержкой со стороны лечащего врача положительно влияют на уровень психоэмоционального напряжения.

В ходе исследования мы сделали важное заключение, что причины неудовлетворительного контроля истинной РАГ очень сходны с основными причинами псевдорезистентности: это низкая приверженность терапии, отсутствие продуктивного взаимодействия с лечащим врачом и нерациональная антигипертензивная терапия.

Подавляющее большинство пациентов из проспективной группы не только достигли контроля показателей АД на фоне многокомпонентной медикаментозной антигипертензивной терапии, но и сохранили и улучшили результат в последующие 8 месяцев, к тому же снизили массу тела и стали более физически активны. Все участники активно взаимодействовали с лечащим врачом на протяжении периода наблюдения, ни один пациент не прервал участие в исследовании, что говорит о высокой вовлеченности в процесс лечения. Большинство пациентов из проспективной группы совместно с лечащим врачом приняли решение о дальнейшем продолжении самостоятельного ведения дневника



самоконтроля с возможностью оперативной связи с доктором по мессенджеру при возникновении вопросов или изменении самочувствия. Также все пациенты выразили желание о продолжении наблюдения у постоянного лечащего кардиолога.

#### **4.2 Обсуждение результатов исследования роли телмисартана в многокомпонентной антигипертензивной схеме лечения РАГ**

Дополнительное исследование мы провели с целью оценки роли в терапии РАГ телмисартана – современного длительно действующего БРА второго поколения, проявляющего благоприятные кардиометаболические свойства [4].

Через 20 недель терапии в группе пациентов, принимавших телмисартан в составе трехкомпонентной антигипертензивной схемы (в сочетании с амлодипином и индапамидом) у 73% участников достигнута конечная точка по САД и у 65% - по ДАД. В группе сравнения первичной конечной точки не достиг ни один пациент. Напомним, что первичной конечной точкой дополнительного исследования было снижение среднесуточных значений САД и/или ДАД по результатам СМАД  $\geq 10$  мм рт. ст. через 20 недель после начала исследования. Однако, несмотря на оптимистичные результаты лечения, следует признать, что целевые показатели среднесуточного САД и ДАД ( $< 130$  и  $80$  мм рт. ст. соответственно) в группе телмисартана достигнуты не были, что подтверждает истинную резистентность и необходимость добавления четвертого препарата к антигипертензивной схеме [7].

В дальнейшем большую часть участников дополнительного исследования мы включили в проспективную группу основного исследования, на фоне следующего этапа коррекции терапии все пациенты в итоге достигли целевых показателей АД и сохранили полученные результаты в течение длительного периода.

В исследованиях демонстрировали, что уменьшение массы тела при ожирении на каждые 10 кг ассоциировано со снижением САД и ДАД на 6 и 4,6 мм рт. ст. соответственно, что подтверждает важность сочетания медикаментозной

антигипертензивной терапии с немедикаментозными мероприятиями, направленными на контроль веса, прежде всего, диетотерапией, повышением физической активности и психотерапией при комплексной работе с пациентами с РАГ и ВО [55, 100]. В американском исследовании, выполненном в 2000 г., было продемонстрировано, что у пациентов, которые получали многокомпонентную медикаментозную антигипертензивную терапию еще до вступления в программу по коррекции веса, в дальнейшем отмечено более выраженное снижение САД и ДАД по сравнению с теми участниками, которые начали принимать антигипертензивные препараты уже в процессе снижения веса [122].

Не менее значимым результатом исследования мы считаем достижение в основной группе вторичной конечной точки – снижение концентрации маркера воспаления и эндотелиальной дисфункции вч-СРБ и повышение сывороточной концентрации адипонектина - адипокина, синтезируемого жировой тканью, обладающего выраженными вазопротективными свойствами. Наши результаты подтверждают ранее опубликованные данные международных исследований, которые указывали на выраженные положительные эффекты телмисартана в отношении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с метаболическими нарушениями, обусловленными висцеральным ожирением [7].

По результатам исследования мы не выявили статистически значимых различий по другим лабораторным показателям: глюкозе, концентрации гликозилированного гемоглобина, липидам, уровню СКФ, рассчитанной по концентрации креатинина. Отсутствие значимой динамики можно объяснить, прежде всего, неоднородностью выборки: часть пациентов из обеих групп страдали СД 2 типа, либо нарушением гликемии натощак и получали сахароснижающие препараты, также все пациенты на момент включения в исследование уже получали статины в оптимальных дозировках, таким образом, оценить влияние телмисартана на эти лабораторные показатели достаточно затруднительно.

Как уже было отмечено, мы не выявили динамики ИМТ и ОТ между группами, а также различий между группами по толщине эпикардального жира,

измеренного при эхокардиографическом исследовании. Однако по результатам дополнительного анализа мы обнаружили достоверное уменьшение толщины эпикардального жира у пациентов с максимальной толщиной эпикардальной жировой ткани в основной группе (принимающей телмисартан) через 20 недель. Наше наблюдение позволяет предположить, что эффективность телмисартана особенно высока у людей в максимально выраженным висцеральным ожирением [7].

К сожалению, значимый недостаток нашего дополнительного исследования – слишком малая выборка участников для формирования твердых выводов и экстраполирования их на популяцию, однако, принимая во внимание созвучность полученных нами результатов с выводами из ранее выполненных международных исследований, мы можем утверждать, что телмисартан следует рассматривать, в качестве одного из препаратов выбора при лечении АГ, устойчивой к многокомпонентной медикаментозной терапии у пациентов с висцеральным ожирением.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность истинной резистентной АГ в популяции пациентов, страдающих АГ и висцеральным ожирением, составляет 5,5% (60/1091); распространенность псевдорезистентной АГ составляет 3,6% (39/1091); распространенность вторичной АГ составляет 4,8% (52/1091). Наиболее частой причиной развития вторичной АГ в данной популяции является нефрогенная АГ (44/1091).
2. На фоне применения многокомпонентных схем антигипертензивной терапии, включающих современные БРА длительного действия (азилсартан, телмисартан), через 2 месяца терапии целевых значений САД и ДАД по результатам суточного мониторирования АД достигли 66,7% и 60% пациентов с резистентной АГ и висцеральным ожирением; при использовании схем, в состав которых входили БРА с ограниченной продолжительностью действия (лозартан, валсартан), целевые значения САД и ДАД были зарегистрированы лишь у 35% и 36,7% участников, соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 10 месяцев терапии отношение шансов достижения целевого САД и ДАД по данным домашнего мониторирования АД на фоне терапии сартанами длительного и ограниченного по продолжительности действия составило 36,1 [95% ДИ: 11,13; 147,25],  $p < 0.0001$ .
3. За первые 8 месяцев лечения 83% участников из ретроспективной группы, отражающей реальную клиническую практику (47 человек из 60), в отсутствие объективных причин изменили ранее успешно подобранную медикаментозную антигипертензивную терапию путем сокращения количества препаратов, замены медикаментов внутри своего класса, снижения дозировок. Из них 27 пациентов изменили лечение самостоятельно, 23 человека - по рекомендации врачей из сторонних медицинских организаций, нередко обе причины снижения приверженности терапии сочетались.
4. Спустя 10 месяцев от начала исследования у пациентов с резистентной АГ и висцеральным ожирением, поддерживающих регулярную структурированную обратную связь с лечащим врачом, целевые значения САД и ДАД

зарегистрированы в 93,3% и 96,7% случаев соответственно (по результатам домашнего мониторинга АД); также у них достоверно уменьшился ИМТ на 7,7% ( $p < 0,0001$ ) и окружность талии на 3,2%, ( $p < 0,0001$ ). В свою очередь, среди участников, не имеющих возможности регулярно контактировать с лечащим врачом, целевые показатели САД и ДАД зарегистрированы только в 10% и 18,3% случаев, соответственно; ИМТ снизился только на 2,1% ( $p = 0,0542$ ), величина окружности талии - на 0,9% ( $p = 0,1002$ ). Роль регулярной обратной связи как наиболее мощного предиктора достижения целевых показателей АД и снижения массы тела подтверждена результатами как однофакторного, так и многофакторного логистического регрессионного анализа.

5. У пациентов с резистентной АГ и висцеральным ожирением прием БРА телмисартана в составе многокомпонентной антигипертензивной медикаментозной схемы в течение 20 недель был ассоциирован с достоверным улучшением контроля как среднесуточного САД (снижение на 7,6% в группе телмисартана,  $p < 0,05$ ), так и ДАД (снижение на 11,2% в группе телмисартана,  $p < 0,05$ ), достоверным повышением концентрации адипонектина на 44% ( $p < 0,05$ ), уменьшением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка на 32% ( $p < 0,05$ ), а также с уменьшением толщины эпикардального жира на 21,5% в подгруппах с исходной толщиной, превышающей 7 мм ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых изменений указанных показателей у пациентов, принимающих другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, отмечено не было.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением при назначении комбинированной антигипертензивной медикаментозной терапии целесообразно отдавать предпочтение современным препаратам с максимальной продолжительностью действия, обладающим благоприятным метаболическим профилем, а также минимально выраженными побочными эффектами, включая блокаторы к рецепторам ангиотензина телмисартан или азилсартан.
2. При работе с пациентами, страдающими резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением, можно рекомендовать широко использовать современные информационные технологии, в том числе, возможности мобильного здравоохранения (mHealth). Телемедицинские технологии значительно облегчают удаленную коммуникацию с такими пациентами, для которых, в силу социальных, психологических и физических особенностей регулярные очные встречи с лечащим врачом могут быть сложно осуществимы. Методы мобильного здравоохранения помогают длительно сохранять и улучшать эффекты как антигипертензивной терапии, так и мероприятий, направленных на контроль массы тела, в первую очередь, за счет кардинального повышения приверженности лечению.
3. Поддержка регулярной продленной структурированной обратной связи 1 раз в 2 недели с постоянным лечащим врачом при помощи дневника самоконтроля (разработка автора) и мессенджера является наиболее мощным предиктором достижения целевых показателей АД в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением. Этот высокоэффективный инструмент позволяет перевести неконтролируемую резистентную артериальную гипертензию в медикаментозно управляемую, и, таким образом, снизить индивидуальный уровень сердечно-сосудистого риска.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АКТГ — адренкортикотропный гормон

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

БКК — блокатор(ы) кальциевых каналов

БРА — блокатор(ы) рецепторов к ангиотензину (АТ1)

ВО — висцеральное ожирение

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

Вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок

ДИ – доверительный интервал

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления

ИАПФ — ингибитор(ы) ангиотензин-превращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ — индекс массы тела

ЛЖ — левый желудочек

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

МЗО — метаболически здоровое ожирение

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка

МРТ — магнитно-резонансная томография

МС — метаболический синдром

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

ОКС — острый коронарный синдром

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР — отношение рисков  
РКИ — рандомизированные клинические исследования  
ОЖВО — область жира внутренних органов  
ОТ — окружность талии  
ОХС — общий холестерин  
ОШ — отношение шансов  
ПЖ — правый желудочек  
ПЖК — подкожно-жировая клетчатка  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РАГ — резистентная артериальная гипертензия  
САД — систолическое артериальное давление  
СД — сахарный диабет  
СИ — суточный индекс  
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СМАД — суточное мониторирование артериального давления  
СНС — симпатическая нервная система  
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССС — сердечно-сосудистая система  
ТГ — триглицериды  
ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка  
ТИА — транзиторная ишемическая атака  
ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки  
УЗДГ — ультразвуковая доплерография  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФВ — фракция выброса  
ФП — фибрилляция предсердий



ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

ЭХО-КГ — эхокардиография

АНА — American Heart Association

CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CPAP — continuous positive airway pressure

EDE-QS — The Eating Disorder Examination Questionnaire (short)

ESC — Европейское общество кардиологов

HADS — Hospital anxiety and depression scale (Шкала оценки тревоги и депрессии)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Негода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149–218. DOI: 10.15829/1560–4071–2020–3–3786.
2. Бубнова, М.Г. Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть II / М.Г. Бубнова // Кардиосоматика. – 2015. – Т.6. – № 2. – С. 68–80.
3. Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинрезистентности / А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова, А.В. Стародубова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 2. – С. 230–241. DOI: 10.20996/1819–6446–2019–15–2–230–243.
4. Денека, И.Э. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением: фокус на телмисартан / И.Э. Денека, А.В. Родионов, В.В. Фомин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – № 6. – С. 69-76. DOI: 10.15829/1728–8800–2018–6–69–76.
5. Денека, И.Э. Ожирение и резистентная артериальная гипертензия / И.Э. Денека, А.В. Родионов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 2. – С. 16-24.
6. Денека, И.Э. Оптимизация контроля артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением / И.Э. Денека, А.В. Родионов, В.В. Фомин // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – № 10. – С. 671–680. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201856.
7. Денека, И.Э. Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением / И.Э. Денека, А.В. Родионов, В.В. Фомин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С.73–81. DOI: 10.15829/1728–8800–2019–1–73–81.

8. Кардионутрициология: лечебное питание в профилактике и лечении ведущей патологии современности / А.В. Стародубова, Е.Н. Ливанцова, С.А. Дербенева [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 4. – С. 146–160. DOI: 10.24411/0042–8833–2020–10049.
9. Кобалава, Ж.Д. Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертонией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Результаты исследования ПРИЗМА / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, Х.В. Исикова // Кардиология. – 2010. – № 11. – С. 17–26.
10. Лукина, Ю.В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2016. – Т. 12 – № 1. – С. 63–65. DOI:10.20996/1819–6446–2016–2–1–63–65.
11. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 12. – С. 131–142. DOI: 10.15829/1560–4071–2018–12–131–142.
12. Немедикаментозное лечение дислипидемий: обзор современных методов диетотерапии и нутрицевтики / Н.В. Поленова, С.Д. Косюра, Ю.Р. Вараева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 75. – С. 4–14. DOI: 10.18087/cardio.2549.
13. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 123–130. DOI: 10.15829/1560–4071–2018–6–123–130.
14. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. / Д.П. Цыганкова, К.Е. Кривошапова, С.А. Максимов [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т.16. – № 1. – С.32–36. DOI: 10.26442/2075082X.2019.180168.

15. Патогенетические механизмы артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением / С.Ю. Новиков, П.В. Шумилов, А.В. Шестопалов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2018. – № 3. – С. 161–165. DOI: 10.24110/0031–403X–2018–97–3–161–166.
16. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева, А.В. [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 5. – С. 8–13.
17. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа 2020 / И.Е. Чазова, М.В. Шестакова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 7–45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051.
18. Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертензией. / Ж.Д. Кобалава, В.В. Кулаков, Л.А. Горева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24. – № 6. – С. 122–130. DOI: 10.15829/1560–4071–2019–6–122–30.
19. Стародубова, А.В. Суточное мониторирование артериального давления / А.В. Стародубова, А.А. Копелев // Лечебное дело. – 2010. – № 1. – С. 59–67.
20. Трехкомпонентная антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.В. Стародубова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2018. – Т. 3. – № 14. – С. 458–468. DOI: 10.20996/1819–6446–2018–14–3–458–468.
21. Фиксированная комбинация валсартана и амлодипина в лечении резистентной и неконтролируемой АГ (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА–ЭКСТРА «РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная – ЭКСфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертензии») / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева [и др.] // Системные гипертензии. – 2011. – № 1. – С. 5–9.

22. Чазова, И.Е. Необходимость применения диуретиков у больных с метаболическими нарушениями. / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 2. – № 6 – С. 28–33.
23. Шальнова, С.А. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. / С.А. Шальнова, С.К. Кукушкин, Е.М. Маношкина // Врач – 2009. – № 12. – С. 39–42.
24. Шилов, А.М. Место блокаторов кальциевых каналов третьего поколения в континууме метаболического синдрома / А.М. Шилов // Трудный пациент. – 2014. – № 4. – С. 22–25.
25. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА ПРИМА «Резистентная Гипертония АрТериАльная – Причины и Механизмы рАзвития») / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3 – С. 34–41.
26. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension / A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, V.A. Shvartz [et al.] // Journal of the American Society of Hypertension. – 2012. – Vol. 6. – № 5. – P. 346–355. DOI: 10.1016/j.jash.2012.08.001.
27. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) / J.N. Cohn, M.A. Pfeffer, J. Rouleau [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2003. – Vol. 5. – № 5. – P. 659–667. DOI: 10.1016/S1388–9842(03)00163–6.
28. Aguilera, G. Regulation of adrenal steroidogenesis during chronic stress / G. Aguilera, A. Kiss, A. Lu // Endocrine research. – 1996. – Vol. 22 – № 4. – P. – 433–443. DOI: 10.1080/07435809609043729.
29. Akagi, H. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials / H. Akagi, T. Umemoto // International journal of cardiology. – 2012. – Vol. 155. – № 3. – P. 448–51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.071.

30. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea / D.A. Calhoun, M.K. Nishizaka, M.A. Zaman [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – № 1. – P. 112–117. DOI:10.1378/chest.125.1.112.
31. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W.T. Garvey, J.I. Mechanick, E.M. Brett [et al.] // *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2016. – Vol. 22. – № 3. – P. 1–203. DOI: 10.4158/EP161365.GL.
32. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction / H. Takagi, Y. Mizuno, M. Niwa [et al.] // *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension* – 2014. – Vol. 37. – № 5. – P. 432–437. DOI:10.1038/hr.2013.142.
33. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in clinical practice: a position statement of the ESC/EACVI taskforce / M. Garbi, G. Habib, S. Plein [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 15. – № 5. – P. 477–82. DOI: 10.1093/ehjci/jeu031.
34. Aronow, W.S. Approaches for the Management of Resistant Hypertension in 2020 / W.S. Aronow // *Current hypertension reports*. – 2020. – Vol. 22. – № 1. – P. 3. DOI: 10.1007/s11906-019-1013-0.
35. Association of a smartphone application with medication adherence and blood pressure control: the MedlSAFE-BP randomized clinical trial / K. Morawski, R. Ghazinouri, A. Krumme [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2018. – V. 178. – № 6 – P. 802–809. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0447.
36. Associations of weight stigma with cortisol and oxidative stress independent of adiposity / A.J. Tomiyama, E.S. Epel, T.M. McClatchey [et al.] // *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* – 2014. – Vol. 33. – № 8. – P. 862-867. DOI: 10.1037/hea0000107.
37. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry / A.K. Gitt, P. Bramlage, S.A. Potthoff

- [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2016. – Vol. 16. – № 56. DOI:10.1186/s12872-016-0222-6.
38. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / S.L. van Veldhuisen, T.M. van Gorter, G. Woerden [et al.] // European heart journal. – 2022. – Vol. 43 – № 20. – 1955–1969. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac071.
39. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force, 2014 / J.S. Lin J, E.A. O'Connor, C.V. Evans [et al.] // Rockville (MD): The Journal Of Agency for Healthcare Research and Quality. – 2014. – Vol. 18. – № 8. – P. 234–240. DOI: 10.7326/m14-0130.
40. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes / R.R. Wing, W. Lang, T.A. Wadden [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – № 7. – P. 1481–1486. DOI: 10.2337/dc10-2415.
41. Beyond BMI: Conceptual Issues Related to Overweight and Obese Patients / M.J. Müller, W. Braun, J. Enderle [et al.] // Obesity facts. – 2016. Vol. 9. – № 3 – P. 193–205. DOI: 10.1159/000445380.
42. Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity. / M. Blüher // Journal of psychosomatic research – 2020. – Vol. 41. – № 3. – P. 405–420. DOI: 10.1210/endrev/bnaa004.
43. Borghi, C. Improving adherence with treatment-resistant hypertension / C. Borghi, A.F.G. Cicero // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 22. – № 11. – P. 1373–1375. DOI: 10.1080/14656566.2021.1915290.
44. Bray, G.A. World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. / G.A. Bray, K.K. Kim, J.P.H. Wilding // Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2017. Vol. 18 – № 7. – P. 715–723. DOI: 10.1111/obr.12551.
45. Brown, M.A. Is resistant hypertension really resistant? / M.A. Brown, M.L. Buddle, A. Martin // American journal of hypertension. – 2001. – Vol. 14. – № 12. – P. 1263–1269. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02193-8.

46. Burgess, E. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review / E. Burgess, P. Hassmén, K.L. Pumpa // *Clinical obesity*. – 2017. – Vol. 7. – № 3. – P. 123–135. DOI: 10.1111/cob.12183.
47. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial / S. C. Bain, O. Mosenzon, R. Arechavaleta [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2019. – Vol. 21. – № 3. – P. 499–508. DOI: 10.1111/dom.13553.
48. Chazova, I.E. An international multicenter observational non-interventional prospective study of the efficacy of azilsartan medoxomil in overweight or obese patients with arterial hypertension (CONSTANT). / I.E. Chazova, Y.V. Zhernakova // *Current medical research and opinion*. – 2021. – Vol. 372. – № 2. – P. 185-193. DOI: 10.1080/03007995.2020.1844647.
49. Chigurupati, S. A step ahead of PPAR $\gamma$  full agonists to PPAR $\gamma$  partial agonists: therapeutic perspectives in the management of diabetic insulin resistance / S. Chigurupati, S.A. Dhanaraj, P. Balakumar // *European journal of pharmacology* – 2015. – Vol. 755 – № 1. – P. 50–57. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.02.043.
50. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring / A. de la Sierra, J. Segura, J.R. Banegas [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – № 5. – P. 898–902. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948.
51. Cohen, J.B. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss / J.B. Cohen // *Current cardiology reports*. – 2017. – Vol. 19. – № 10. – P. 98. DOI: 10.1007/s11886-017-0912-4.
52. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of “normal weight central obesity” / T. Coutinho, K. Goel, D. de Sa Correa [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – № 5. – P. 553–560. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.035.
53. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension / J.J. Sim, S.K. Bhandari, J. Shi [et



- al.] // *Kidney international* – 2015. – Vol. 88. – № 3. – P. 622–632. DOI:10.1038/ki.2015.142.
54. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea / J.A. Chirinos, I. Gurubhagavatula, K. Teff [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 370. – № 24. – P. 2265–2275. DOI: 10.1056/NEJMoa1306187.
55. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group / F.M. Sacks, L.P. Svetkey, W.M. Vollmer [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 344. – № 1. – P. 3 – 10. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101.
56. Decreases in neprilysin and vasoconstrictors and increases in vasodilators following bariatric surgery / H. Ghanim, S. Monte, J. Caruana [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2018. – Vol. 20. – № 8. – P. 2029–2033. DOI: 10.1111/dom.13320.
57. Demographic and clinical characteristics of hypertensive patients in the internal medicine outpatient clinic of a university hospital in Rio de Janeiro / E. Muxfeldt, R. Nogueira Ada, G. Salles [et al.] // *Sao Paulo medical journal – Revista paulista de medicina*. – 2004. – Vol. 122. № 3 – P. 87–93. DOI: 10.1590/s1516–31802004000300003
58. Dentali, F. Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians / F. Dentali, A.M. Sharma, J.D. Douketis // *Current hypertension reports*. – 2005. – Vol. 7. – № 5. – P. 330–336. DOI: 10.1007/s11906–005–0065–5.
59. Development and Psychometric Validation of the EDE-QS, a 12 Item Short Form of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) / N. Gideon, N. Hawkes, J. Mond [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 5. – e0152744. DOI: 10.1371/journal.pone.0152744.
60. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults / C.D. Mulrow, E. Chiquette, L. Angel [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2000. – Vol. 2. – CD000484. DOI: 10.1002/14651858.CD000484.
61. DiMatteo, M.R. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence / M.R.

- DiMatteo, H.S. Lepper, T.W. Croghan // Archives of internal medicine. – 2000. – Vol. 160. – № 14. – P. 2101–2107. DOI: 10.1001/archinte.160.14.2101.
62. Doxazosin in metabolically complicated hypertension / G. Dell'Omo, G. Penno, S. Del Prato [et al.] // Expert review of cardiovascular therapy. – 2007. – Vol. 5. – № 6. – P. 1027–35. DOI: 10.1586/14779072.5.6.1027.
63. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial / H.C. Gerstein, H.M. Colhoun, G.R. Dagenais [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 121–130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149–3.
64. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients / J. Abellan, M. Leal M, F. Hernandez-Menarguez [et al.] // Kidney International. – 2005. – Supplement – Vol. 93. – P. S20–S24. DOI: 10.1111/j.15231755.2005.09305.x.
65. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension / F. de Souza, E. Muxfeldt, R. Fiszman [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – №1. – P. 147–52. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140988.
66. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) / C. Torp-Pedersen, M. Metra, A. Charlesworth [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93. – № 8. – P. 968–73. DOI: 10.1136/hrt.2006.092379.
67. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure / S.P. Juraschek, E.R. Miller, C.M. Weaver [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2017. – Vol. 70. №. 23. – P. 2841–2848. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.011.
68. Effects of telmisartan on fat distribution: a meta-analysis of randomized controlled trials / G.J. Choi, H.M. Kim, H. Kang [et al.] // Current medical research and opinion. – 2016. – Vol. 32. – № 7. – P. 1303-1309. DOI: 10.1185/03007995.2016.1171204.
69. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial / S.E. Kjeldsen, S. Julius, G. Mancina [et al.]

- // Journal of hypertension. – 2006. – Vol. 24 – P. 1405–1412. DOI: 10.1097/01.hjh.0000234122.55895.5b.
70. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review / L. Aucott, A. Poobalan, W.C. Smith [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – № 6. – P. 1035–1041. DOI: 10.1161/01.HYP.0000165680.59733.d4.
71. e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology / M.R. Cowie, J. Bax, N. Bruining [et al.] // European heart journal. – 2016. – Vol. 37. – № 1 – P. 63–66. doi:10.1093/eurheartj/ehv416.
72. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion / T.L. Goodfriend, D.L. Ball, B.M. Egan [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – № 2. – P. 358–363. DOI:10.1161/01.HYP.0000113294.06704.64.
73. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk 2019 / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // European heart journal. – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
74. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension 2018 / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European heart journal. – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
75. 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) 2007 / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Blood pressure. – 2007. – Vol. 16. – № 3. – P. 135–232.
76. Further development of the 12-item EDE-QS: identifying a cut-off for screening purposes K. Prnjak, D. Mitchison, S. Griffiths [et al.] // BMC Psychiatry. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 146. DOI: 10.1186/s12888-020-02565-5.
77. Gao, J. Nebivolol Improves Obesity-Induced Vascular Remodeling by Suppressing NLRP3 Activation / J. Gao, Q. Xie, T. Wei // Journal of cardiovascular pharmacology. – 2019. – Vol. 73. – № 5. – P. 326–333. DOI:10.1097/FJC.0000000000000667.
78. Gavrilova, A. Knowledge about Disease, Medication Therapy, and Related Medication Adherence Levels among Patients with Hypertension / A. Gavrilova, D.

- Bandere, I. Rutkovska // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55. – № 11. – P. –715. DOI: 10.3390/medicina55110715.
79. Goodfriend, T.L. Obesity, sleep apnea, aldosterone, and hypertension / T.L. Goodfriend // *Current hypertension reports*. – 2008. – Vol. 10. – № 3. – P. 222–6. DOI: 10.1007/s11906-008-0042-x.
80. Goodfriend, T.L. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans / T.L. Goodfriend, B. Egan, K. Stepniakowski // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25 – P. 30–36.
81. Grassi, G. Lercanidipine/enalapril combination in the management of obesity-related hypertension / G. Grassi // *Integrated blood pressure control*. – 2016. – Vol. 26. – № 9. – P. 69–77. DOI: 10.2147/IBPC.S92779.
82. Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans / J. Hirsch, R.L. Leibel, R. Mackintosh [et al.] // *The American journal of physiology*. – 1991. – Vol. 261. – № 6. – P. 1418–23. DOI: 10.1152/ajpregu.1991.261.6.R1418.
83. Herrera, P.A. Understanding Non-Adherence From the Inside: Hypertensive Patients' Motivations for Adhering and Not Adhering / P.A. Herrera, L. Moncada, D. Defey // *Qualitative health research*. – 2017. – Vol. 27. – № 7. – P. 1023–1034. DOI: 10.1177/1049732316652529.
84. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study / V. Barrios, C. Escobar, M. de la Figuera [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2008. – Vol. 62. – № 5. – P. 723–728. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01736.x.
85. Holecki, M. Resistant hypertension in visceral obesity / M. Holecki, J. Duława, J. Chudek // *European journal of internal medicine*. – 2012. – Vol. 23. – № 7. – P. 643–648. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.04.012.
86. Huang, P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome / P.L. Huang // *Disease models & mechanisms*. – 2009. – Vol. 2. – № 5-6. – P. 231–237. DOI: 10.1242/dmm.001180.

87. Hypertension Improvement Project (HIP) Latino: results of a pilot study of lifestyle intervention for lowering blood pressure in Latino adults / M. Rocha-Goldberg, L. Corsino, B. Batch [et al.] // *Ethnicity & health*. – 2010. – Vol. 15. – № 3. – P. 269–82. DOI: 10.1080/13557851003674997.
88. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled / P. Bramlage, D. Pittrow, H.U. Wittchen [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2004. – Vol. 17. – № 10. – P. 904–190. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.05.017.
89. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis / A.M. Sharma, T. Pischon, S. Hardt [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – № 2. – P. 250–254. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.250.
90. Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome / A.E. Rothberg, L.N. McEwen, A.T. Kraftson [et al.] // *BMJ open diabetes research & care*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – e000341. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000341.
91. Implications of the obesity epidemic for statin therapy: shifting cholesterol metabolism to a high synthesis and low dietary absorption state / M.R. Hoenig, K.M. Kostner, S.J. Read [et al.] // *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. – 2007. – Vol. 7. – № 3. – P. 153–166. DOI: 10.2174/187153007781662567.
92. Indapamide in the stepped-care treatment of obese hypertensive patients / R.E. Noble, E.L. Webb, J.C. Godfrey [et al.]. // *Current medical research and opinion*. – 1983. – Vol. 8. – №3. – P. 93–104. DOI: 10.1185/03007998309109843.
93. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials / J.E. Neter, B.E. Stam, F.J. Kok [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – № 5. – P. 878–884. DOI: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
94. Isbil-Buyukcoskun, N. Effects of intracerebroventricularly injected glucagon-like peptide-1 on cardiovascular parameters; role of central cholinergic system and vasopressin / N. Isbil-Buyukcoskun, G. Gulec // *Regulatory peptides*. – 2004. – Vol. 118. – № 1–2. – P. 33–8. DOI: 10.1016/j.regpep.2003.10.025.

95. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension / J. Jordan, V. Yumuk, M. Schlaich [et al.] // *Journal of hypertension* – 2012. – Vol. 30. – № 6. – P. 1047–1055. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283537347.
96. Jordan, J. Hemodynamic and metabolic responses to valsartan and atenolol in obese hypertensive patients / Jordan J., S. Engeli, M. Boschmann // *Journal of hypertension*. – 2005. – Vol. 23. – № 12. – P. 2313–2318. DOI: 10.1097/01.hjh.0000188734.98463.82.
97. Landsberg, L. Insulin resistance and the metabolic syndrome / L. Landsberg // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – № 7. – P. 1244–1246. DOI:10.1007/s00125-005-1818-z.
98. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2016. – V. 375. – № 4. – P. 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
99. Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients / G. Seravalle, M. Colombo, P. Perego [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 64. – № 2. – P. 431–437. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02988.
100. Mahmud, A. Adiponectin and arterial stiffness / A. Mahmud, J. Feely // *American journal of hypertension*. – 2005. – Vol. 18. – № 12. – P. 1543–1548. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.014.
101. Major, B. The Psychological Weight of Weight Stigma / B. Major, D. Eliezer, H. Rieck // *Social Psychological and Personality Science*. – 2012. – Vol. 3. – № 6. – P. 651–658. doi:10.1177/1948550611434400.
102. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance / A.R. Aroor, S. McKarns, V.G. Demarco [et al.] // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62. – № 11. – P.1543–1552. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.07.001.
103. Manrique, C. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients. / C. Manrique, A. Whaley-Connell, J.R. Sowers // *Journal of clinical hypertension (Greenwich)*. – 2009. – Vol. 11. – № 6. – P. 309–315. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00119.x.

104. Martell, N. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension / N. Martell M. Rodriguez-Cerrillo, D.E. Grobbee D.E. // *Blood Pressure*. – 2003. – Vol. 12. – №3. — P. 149–54. DOI: 10.1080/08037050310009950.
105. Martins, F.L. Endogenous Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Contributes to Blood Pressure Control: Role of Proximal Tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Isoform 3, Renal Angiotensin II, and Insulin Sensitivity / F.L. Martins, M.A. Bailey, A.C.C. Girardi // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76. – P. 839–48. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.14868.
106. McLean, R.C. Attrition and weight loss outcomes for patients with complex obesity, anxiety and depression attending a weight management programme with targeted psychological treatment / R.C. McLean, D.S. Morrison, R. Shearer // *Clinical obesity*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 133–142. DOI: 10.1111/cob.12136.
107. Medication adherence in hypertension / N.R. Poulter, C. Borghi, G. Parati [et al.] // *Journal of hypertension* – 2020. – Vol. 38. – № 4. – P. 579–587. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002294.
108. Messerli, F.H. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies / F.H. Messerli, S. Bangalore // *The American journal of medicine*. – 2011. – Vol. 124 – № 10. – P. 896–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.05.009.
109. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity / C. Iacobini, G. Pugliese, C. Blasetti Fantauzzi [et al.] // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 92. – P. 51–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
110. Michalakeas, C. Mobile phones and applications in the management of patients with arterial hypertension / C. Michalakeas, V. Katsi, S. Soulaïdopoulos // *American journal of cardiovascular disease*. – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 419–431.
111. Mobile phone text messaging improves antihypertensive drug adherence in the community / P. Varleta, M. Acevedo, C. Akel [et al.] // *Journal of clinical hypertension (Greenwich)*. – 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 1276–1284. DOI: 10.1111/jch.13098.

112. Modulation of Blood Pressure by Central Melanocortinergetic Pathways / J.R. Greenfield, J.W. Miller, J.M. Keogh [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 1. – P. 44–52. DOI: 10.1056/NEJMoa0803085.
113. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker / T. Kajiya, C. Ho, J. Wang [et al.] // *Journal of hypertension*. 2011. – Vol. 29. – P. 2476–2483. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834c46fd.
114. Mongraw-Chaffin, M. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk / M. Mongraw-Chaffin, M.C. Foster, C.A.M. Anderson // *Journal of the American College of Cardiology* – 2018. – Vol. 71. – № 17. – P. 1857–1865. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.055.
115. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W Green, D.M. Levine // *Medical care* – 1986. – Vol. 24. – № 1. – P. 67–74.
116. Murray, D. Morbid obesity--psychosocial aspects and surgical interventions / D Murray // *AORN journal*. – 2003. – Vol. 78. – № 6. – P. 990–995. DOI: 10.1016/s0001–2092(06)60589–9.
117. Nauck, M.A. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6 / M.A. Nauck, D.R. Quast // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 29. – №2. DOI: 10.3389/fendo.2021.645566.
118. Neeland, I.J. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I.J. Neeland, R. Ross, J.P. Després // *The lancet. Diabetes & endocrinology*. – 2019. – Vol. 7. – № 9. – P. 715–725. DOI: 10.1016/S2213–8587(19)30084–1.
119. Nurse administered telephone intervention for blood pressure control: a patient-tailored multifactorial intervention / Y.B. Bosworth, M.K. Olsen, P. Gentry [et al.] // *Patient education and counseling*. – 2005. – Vol. 57. – № 1. – P. 5–14. DOI: 10.1016/j.pec.2004.03.011.



120. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J.E. Hall, J.M. do Carmo, A.A. da Silva [et al.] // *Circulation research*. – 2015. – Vol. 116. – № 6. – P. 991–1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
121. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension / J.E. Hall, A.J. Mouton, A.A. da Silva [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2021. – Vol. 117. – №8. – P. 1859–1876. DOI: 10.1093/cvr/cvaa336.
122. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension / L. Landsberg, L.J. Aronne, L.J. Beilin [et al.] // *Journal of clinical hypertension (Greenwich)*. – 2013. – Vol. 15. – № 1. – P. 14–33. DOI: 10.1111/jch.12049.
123. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity / J.P.H. Wilding, R.L. Batterham, S. Calanna [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 11. – P. 989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.
124. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. / G. Bakris, D. Calhoun, B. Egan [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – № 11. – P. 2257–2267. DOI: 10.1097/00004872-200211000-00026.
125. Palmer, M.K. Trends in Lipids, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes Mellitus in the United States: An NHANES Analysis (2003-2004 to 2013-2014) / M.K. Palmer, P.P. Toth // *Obesity (Silver Spring)*. – 2019. – Vol. 27. – №2. – P. 309–314. DOI: 10.1002/oby.22370.
126. Perceived weight discrimination and C-reactive protein / A.R. Sutin, Y. Stephan, M. Luchetti M. [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2014. – Vol. 22. – № 9. – P. 1959–1961. DOI: 10.1002/oby.20789.
127. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.] // *Journal of clinical hypertension (Greenwich)* – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 348–54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
128. Predictors and correlates of systolic blood pressure reduction with liraglutide treatment in patients with type 2 diabetes / M.O. Wijkman, M. Dena, S. Dahlqvist [et al.]

// Journal of clinical hypertension (Greenwich). – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 105–115. DOI: 10.1111/jch.13447.

129. Prevalence and clinical characteristics of isolated-office and true resistant hypertension determined by ambulatory blood pressure monitoring. Hygia Project Investigators / M.T. Ríos, M. Domínguez-Sardiña, D.E. Ayala [et al.] // Chronobiology international – 2013. – Vol. 30. № 1-2. – P. 207–20. DOI: 10.3109/07420528.2012.701135.

130. Prevalence, predictors, and outcomes of both true- and pseudo-resistant hypertension in the action to control cardiovascular risk in diabetes trial: a cohort study / N. Chiu, J.C. Lauffenburger, J.M. Franklin [et al.] // Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension. – 2021. – Vol. 44. – № 11. – P. 1471–1482. DOI: 10.1038/s41440-021-00739-6.

131. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure / J. Peng, Y. Zhao, H. Zhang [et al.] // Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension – 2015. – Vol. 38. – № 2. – P. 123–131. DOI: 10.1038/hr.2014.148.

132. Puhl, R.M. Health Consequences of Weight Stigma: Implications for Obesity Prevention and Treatment / R.M. Puhl, Y. Suh // Current Obesity Reports. – 2015. – Vol. 4. – № 2. – P. 182–90. DOI: 10.1007/s13679-015-0153-z.

133. Puhl, R.M. Obesity bias in training: attitudes, beliefs, and observations among advanced trainees in professional health disciplines / R.M. Puhl, J. Luedicke, C.M. Grilo // Obesity (Silver Spring). – 2014. – Vol. 22. – № 4. – P. 1008–1015. DOI: 10.1002/oby.20637.

134. Puhl, R.M. Perceptions of weight discrimination: prevalence and comparison to race and gender discrimination in America / R.M. Puhl, T. Andreyeva, K. Brownell // International journal of obesity. – 2008. – Vol. 32 – № 6. – P. 992–1000. DOI:10.1038/ijo.2008.22.

135. Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management / X. Pi-Sunyer, A. Astrup, K. Fujioka [et al.] // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373 –№ 1. – P. 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892

136. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 16. – №3. – P. 233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
137. Relationship between body mass index and anti-hypertensive efficacy of doxazosin according to a survey of Japanese patients / S. Toyonaga, T. Nakatsu, C. Suezawa [et al.] // *The Journal of international medical research*. – 2004. – Vol. 32. – № 2. – P. 176–84. DOI: 10.1177/147323000403200211.
138. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events / H.L. Chughtai, T.M. Morgan, M. Rocco [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – № 5. – P. 901–906. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370.
139. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // *Circulation*. – 2008. Vol. 117. – № 25. – e510–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.
140. Resistant Hypertension: Novel Insights / G. Lamirault, M. Artifoni, M. Daniel [et al.] // *Current hypertension reviews* – 2020. – Vol. 16. – № 1. – P. 61–72. DOI: 10.2174/1573402115666191011111402.
141. Quantitative founder-effect analysis of French Canadian families identifies specific loci contributing to metabolic phenotypes of hypertension / P. Hamet, E. Merlo, O. Seda [et al.] // *American journal of human genetics*. – 2005. – Vol. 76. – P. 815–822. DOI:10.1086/430133.
142. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypersensitive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor: role of oxidative stress / M. Nagase, H. Matsui, S. Shibata [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50. – P. 877– 883.

143. Sarlio-Lähteenkorva, S. Psychosocial factors and quality of life in obesity / S. Sarlio-Lähteenkorva, A. Stunkard, A. Rissanen // *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* – 1995. – Vol. 19 – № 6. – P. 1–5.
144. Schvey, N.A. The stress of stigma: exploring the effect of weight stigma on cortisol reactivity / N.A. Schvey, R.M. Puhl, K.D. Brownell // *Psychosomatic medicine*. – 2014. – Vol. 76. – № 2. – P. 156–62. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000031.
145. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes / S.P. Marso, S.C. Bain, A. Consoli [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 19. – P. 1834–1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
146. Seravalle G. Obesity and hypertension / G. Seravalle, G. Grassi // *Pharmacological research*. – 2017. – Vol. 122. – P. 1–7. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.013.
147. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis / L. Cardoso, D. Rodrigues, L. Gomes [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2017. – Vol. 19. – № 9. – P. 1223–1232. DOI: 10.1111/dom.12922.
148. 149. Silverman, J. *Skills for Communicating with Patients* (3rd ed.) / J. Silverman, S. Kurtz, J. Draper. – London : CRC Press, 2013. – 328 c. – ISBN 9781846193651.
149. Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery / L. Sjöström // *Journal of internal medicine*. – 2013. – Vol. 273. – № 3. – P. 219–34. DOI: 10.1111/joim.12012.
150. Smith, G.I. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies / G.I. Smith, B. Mittendorfer, S. Klein // *The Journal of clinical investigation* – 2019. – Vol. 129. – № 10. – P. 3978–989. DOI: 10.1172/JCI129186.
151. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T.M. MacDonald, S. Morant [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 2059–2068. DOI: 10.1016/S0140–6736(15)00257–3.
152. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / J.T.Jr. Wright, J.D. Williamson, P.K. Whelton [et al.] // *The New*

- England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373. – № 22. – P. 2103–2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
153. Surgery for weight loss in adults / J.L. Colquitt, K. Pickett, E. Loveman [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2014. – Vol. 8. – CD003641. DOI: 10.1002/14651858.
154. Susic, D. Obesity: A Perspective from Hypertension / D. Susic, J. Varagic // The Medical clinics of North America. – 2017. – Vol. 101. – № 1. – P. 139–157. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.008.
155. Sutin, A.R. Perceived weight discrimination and obesity / A.R. Sutin, A. Terracciano // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – e70048. DOI: 10.1371/journal.pone.0070048.
156. Sympathetic neural adaptation to hypocaloric diet with or without exercise training in obese metabolic syndrome subjects / N.E. Straznicky, E.A. Lambert, P.J. Nestel [et al.] // Diabetes. – 2010 – Vol. 59. – № 1. – P. 71–79. DOI: 10.2337/db09–0934.
157. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. / H. Akagi, M. Niwa, Y. Mizuno [et al.] // Journal of the American Society of Hypertension. – 2013. – Vol. 7. – № 3 – P. 229–35. DOI:10.1016/j.jash.2013.02.006.
158. Telmisartan exerts sustained blood pressure control and reduces blood pressure variability in metabolic syndrome by inhibiting sympathetic activity / D. Sueta, N. Koibuchi, Y. Hasegawa [et al.] // American journal of hypertension. – 2014. – Vol. 27. – № 12. – P. 1464–1471. DOI:10.1093/ajh/hpu076.
159. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. // Journal of the American Medical Association. – 2002. – Vol. 288. – № 23. – P. 2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981.

160. The case of GWAS of obesity: does body weight control play by the rules? / M.J. Müller, C. Geisler, J. Blundell [et al.] // *International journal of obesity*. – 2018. – Vol. 42 – №. – P. 1395–1405. DOI: 10.1038/s41366-018-0081-6.
161. The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO) / K. Murakami, J. Wada, D. Ogawa [et al.] // *Diabetes & vascular disease research*. – 2013. – Vol. 10. – № 1. – P. 93–96. DOI: 10.1177/1479164112444640.
162. The effect of physicians' body weight on patient attitudes: implications for physician selection, trust and adherence to medical advice / R.M. Puhl, J.A. Gold, J. Luedicke [et al.] // *International journal of obesity*. – 2013. – Vol. 37. – № 11. – P. 1415–21. DOI: 10.1038/ijo.2013.33.
163. The microbiota-gut-brain axis in obesity / C. Torres-Fuentes, H. Schellekens, T.G. Dinan [et al.] // *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. – 2017. – Vol. 2. – № 10. – P. 747–756. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4
164. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article / H. Lin, L. Zhang, R. Zheng [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – № 47. – P. 8838. DOI:10.1097/MD.0000000000008838.
165. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A.A. Dahl, T.T. Haug [et al.] // *Journal of psychosomatic research*. – 2002. – V. 52. – № 2. – P. 69–77. DOI: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
166. Tissue-specific response to interstitial angiotensin II in humans / M. Boschmann, J. Jordan, F. Adams [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – № 1. — P. 37–41. DOI: 10.1161/01.hyp.0000042665.85720.a0.
167. Treatment resistant hypertension in a community-based practice network / B. Egan, Y. Zhao, S. Rehman [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2009. – Vol. 6 – P. 6 [abstract].

168. Ussher, J.R. Cardiovascular actions of incretin-based therapies / J.R. Ussher, D.J. Drucker // *Circulation research* – 2014. – Vol. 114. – № 11. – P. 1788–803. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301958.
169. Visceral adipose tissue indicates the severity of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes: results from the INSPIRE ME IAA study / J.D. Smith, A.L. Borel, J.A. Nazare, S.M. Haffner [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2012. – Vol. 97. – №5. – P. 1517–25. DOI: 10.1210/jc.2011–2550.
170. Vogt, B. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome / B. Vogt, M. Bochud, M. Burnier // *Seminars in nephrology*. – 2007. – Vol. 27. – № 5. – P. 529–537. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.009.
171. Weight- and race-based bullying: health associations among urban adolescents / L. Rosenthal, V.A. Earnshaw, A. Carroll-Scott [et al.] // *Journal of health psychology*. – 2015 – Vol. 20. – № 4. – P. 401–412. DOI:10.1177/1359105313502567
172. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects / F. Fantin, A. Giani, E. Zoico [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 7. – P. 1667. DOI: 10.3390/nu11071667.
173. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system / S. Engeli, J. Böhnke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – № 3. – P. 356–62. DOI: 10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3.
174. Wilson, P.W. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, L. Sullivan // *Archives of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 162. – № 16. – P.1867–1872. DOI:10.1001/archinte.162.16.1867.
175. Wolfe, B.M. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery / B.M. Wolfe, E. Kvach, R.H. Eckel // *Circulation research*. – 2016. – Vol. 118. – № 11. – P. 1844–1855. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307591.
176. World Health Organization : офиц. сайт. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 16.08.2021).
177. Wu, Y.K. Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review / Y.K. Wu, D.C. Berry // *Journal of advanced nursing*. – 2018. – Vol. 74. – №5. – P. 1030–1042. DOI: 10.1111/jan.13511.

178. Years of life lost due to obesity / K.R. Fontaine, D.T. Redden, C. Wang [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2003. – Vol. 289. – № 2. – P. 187–193.
179. Xu, H. The Effect of Smartphone App-Based Interventions for Patients With Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis / H. Xu, H. Long // *JMIR mHealth and uHealth*. – 2020. – Vol. 8. – № 10. – 21759. DOI: 10.2196/21759.
180. Control of hypertension among adults - National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2005–2008 / P.W. Yoon, C.D. Gillespie, M.G. George [et al.] // *MMWR supplements*. – 2012. – Vol. 61. – № 2. – P. 19–25.
181. Zidek, W. Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey / W. Zidek, L. Naditch-Brûlé, S. Perlini // *Cardiovascular diabetology*. – 2009. – Vol. 8 – № 51. DOI: 10.1186/1475-2840-8-51.