



## Многоликость артериальной гипертензии при ожирении

Чумакова Г. А.<sup>1,2</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>3</sup>, Дружилов М. А.<sup>3</sup>

Индукционная артериальная гипертензия (АГ) является одной из форм АГ, патогенетические механизмы которой достаточно хорошо изучены: основная причина ее заложена в нарушении функционирования висцеральной жировой ткани, которое приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисбалансу симпатической и парасимпатической систем, вовлечению почек, а далее к дисфункции эндотелия сосудов, и, собственно, к повышению артериального давления и закреплению АГ. Однако внутри этой формы АГ можно выделить некоторые механизмы, которые при ожирении играют особую дополнительную роль в формировании АГ, в данном обзоре описаны такие дополнительные механизмы, как хроническое воспаление, избыточное потребление соли, дисбиоз, факторы внешней среды, понимание этих особенностей АГ при ожирении имеет большое значение для достижения целевых уровней артериального давления. Кроме того, в обзоре уделяется особое внимание таким формам АГ при ожирении, как маскированная и ночная, своевременная диагностика которых чрезвычайно важна для своевременного начала терапии и улучшения прогноза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, клинический фенотип, ожирение, патогенетические механизмы.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

## Diversity of hypertension in obesity

Chumakova G. A.<sup>1,2</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>3</sup>, Druzhilov M. A.<sup>3</sup>

Induced hypertension (HTN) is one of the HTN types, the pathogenetic mechanisms of which are well studied: its main cause lies in the dysfunction of visceral adipose tissue, which leads to renin-angiotensin-aldosterone system activation, imbalance of the sympathetic and parasympathetic systems, renal involvement, and then to vascular endothelium dysfunction and, in fact, to an increase in blood pressure and HTN consolidation. However, within this HTN form, some mechanisms can be distinguished that, in obesity, play a special role. This review describes such additional mechanisms as chronic inflammation, excessive salt intake, dysbiosis, environmental factors. Understanding these HTN features in obesity has essential for achieving target blood pressure levels. In addition, the review pays special attention to such HTN forms in obesity as masked and nocturnal, the timely diagnosis of which is extremely important for the timely initiation of therapy and improving the prognosis.

**Keywords:** hypertension, clinical phenotype, obesity, pathogenetic mechanisms.

**Relationships and Activities:** none.

Артериальная гипертензия (АГ) является мощным независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, а также смерти от всех причин. Её часто называют "тихим убийцей", потому что она может присутствовать у внешне здоровых людей в течение нескольких лет, не вызывая

Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Кузнецова Т. Ю.\* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилов М. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eme@karelia.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления, ДИ — доверительный интервал, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ОИАГ — ожирением индуцированная артериальная гипертензия, УсАГ — устойчивая артериальная гипертензия, ФР — фактор риска, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 07.02.2023

**Рецензия получена** 26.02.2023

**Принята к публикации** 01.03.2023



**Для цитирования:** Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5360. doi:10.15829/1560-4071-2023-5360. EDN KJGDWY

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul; <sup>2</sup>Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>3</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Kuznetsova T. Yu.\* ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056.

\*Corresponding author:  
eme@karelia.ru

**Received:** 07.02.2023 **Revision Received:** 26.02.2023 **Accepted:** 01.03.2023

**For citation:** Chumakova G. A., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A. Diversity of hypertension in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5360. doi:10.15829/1560-4071-2023-5360. EDN KJGDWY

даже незначительных симптомов [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в России принимают антигипертензивную терапию только около половины имеющих АГ обследованных, чаще женщины (65,5% vs 41,8%,  $p < 0,0005$ ). И только 24,9% всех больных с АГ контролируют артериальное давление (АД), из них

34,1% женщины и 16,5% — мужчины ( $p < 0,0005$ ) [2]. Причины низкой эффективности лечения АГ достаточно подробно обсуждаются в литературе, среди них — возраст, уровень образования, уровень дохода, немотивированность пациента, терапевтическая инертность врача и многие другие. Но, кроме того, следует признать и многоликость самой первичной (эссенциальной) гипертензии, разнообразие индивидуальных механизмов развития и фенотипов которой может и должно иметь важное значение для принятия клинических решений в отношении стратификации риска, профилактики и контроля АГ [1].

Безусловно яркой моделью многоликости АГ является та, что развивается у пациентов с ожирением. Нередко ее называют "ожирением индуцированной АГ" (ОИАГ) [3-6]. Распространенность АГ среди пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> составляет ~40% [7]. Несмотря на то, что ОИАГ официально не относят ко вторичным гипертензиям, явная этиологическая связь с ожирением, уникальность патогенеза и клинических проявлений позволяет считать ее, по крайней мере, *особым фенотипом эссенциальной АГ.*

#### Патогенез ОИАГ

К непосредственным механизмам повышения АД относят увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисбаланс симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы и различные почечные механизмы (секреция вазопрессоров, нарушение солевого обмена, хроническое иммунное воспаление в почках и др.). Общим исходом действия этих механизмов является формирование эндотелиальной дисфункции и ремоделирование артерий и артериол, что, собственно, формирует и поддерживает АГ.

При наличии висцерального ожирения непосредственные патогенетические механизмы АГ такие же, однако они имеют конкретные причины — дисфункцию адипоцитов висцеральной жировой ткани, приводящую к гиперсекреции большого количества различных медиаторов, способствующих активации вышеперечисленных факторов, и экспансию висцеральной жировой ткани в органы, непосредственно отвечающие за регуляцию АД [6, 8, 9]. Подробно основные патофизиологические механизмы ОИАГ описаны в опубликованном нами ранее обзоре [6].

Терапевтическая стратегия лечения ОИАГ основана на этих изученных ее механизмах, однако несмотря на имеющийся большой арсенал гипотензивных препаратов большое количество пациентов имеют резистентную АГ [10]. И в настоящее время остается крайне важным продолжение изучения патогенетических механизмов ОИАГ и разработка новых методов, как медикаментозного, так и немедикаментозного ее лечения.

К наиболее актуальным в настоящее время дополнительным факторам, влияющим на развитие и поддержание ОИАГ, относят следующие: воспаление, дисбаланс потребления натрия и калия, дисбиоз, загрязнение воздуха, шум, гиподинамию, алкоголь, стресс, применение лекарственных препаратов, повышающих АД и др. На первый взгляд, перечисление этих факторов представляется разнообразной палитрой механизмов повышения АД. Предлагаем обсудить некоторые из этих факторов подробнее и ответить на вопрос, объединяет ли их что-то с точки зрения влияния на ОИАГ?

#### *Воспаление и ожирение*

Ожирение характеризуется нарушением иммунитета, как врожденного, так и приобретенного, а дисфункциональные висцеральные жировые депо в тканях поддерживают процесс хронического воспаления [11].

Более 50 лет изучается вопрос о влиянии воспалительных процессов на АГ. Было показано, что длительный хронический воспалительный процесс в организме способствует накоплению активных окислителей, что, в свою очередь, влияет на функцию эндотелия. Нарушение функции эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота, накоплению в клетках сосудов провоспалительных цитокинов и хемокинов, к поддержанию эндотелиальной дисфункции, таким образом способствуя повышению АД [12]. Кроме того, в поддержании хронического воспаления большое значение имеет и центральная нервная система, сигналы которой активируют функцию провоспалительных Т-лимфоцитов (Th1, Th17), их накопление в тканях поддерживает воспалительный процесс и способствует формированию фиброза в органах, в т.ч. тех, которые отвечают за уровень АД (сосуды, почки, сердце) [13, 14].

В одном из обзоров по данной проблеме подробно представлены изученные на сегодня механизмы взаимосвязи воспаления и АГ [15]. Прежде всего, это накопление активных окислителей (активных форм кислорода), как было указано выше. Многие известные прогипертензивные стимулы, такие как ангиотензин-II, натрий, катехоламины и др., способствуют образованию и накоплению их в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, клубочках почек. Следствием накопления активных форм кислорода являются такие механизмы АГ, как вазоконстрикция, повышение тонуса симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция, задержка натрия. Кроме того, в стенке сосуда постоянно присутствует и поддерживается хронический воспалительный процесс посредством инфильтрации лимфоцитами, накопления молекул клеточной адгезии, выделения хемокинов. В свою очередь, это хроническое воспаление поддерживает эндотелиальную дисфункцию и также способствует ремоделиро-

ванию сосудов. Далее, в некоторых исследованиях показано, что при АГ повышена активность инфламасом, которые представляют собой мультикомпонентный цитоплазматический комплекс, способствующий расщеплению и переходу в активные формы воспалительных интерлейкинов. При АГ показано повышение активности системы комплемента, уровня клеток-антигенов и трансформации моноцитов, нейтрофилов и других клеток в активные макрофаги [15].

Таким образом, у пациента с висцеральным ожирением уже поддерживается хронический воспалительный процесс, самостоятельно приводящий к повышению АД. Но любой дополнительный воспалительный фактор, например, острая инфекция, длительная персистенция инфекционного агента, острые аллергические реакции, хроническое иммунное воспаление, онкопроцесс и пр., способствует взаимодействию между иммунными клетками, сосудистой стенкой и гуморальными медиаторами. И это взаимодействие приводит к изменению функции эндотелия и повышению АД.

Поиск непосредственных участников воспалительного процесса, влияющих на АГ, важен с точки зрения создания новых терапевтических стратегий ее лечения. Так, например, доказан механизм непосредственного влияния иммуноглобулина Е на развитие АГ через рецепторы на тучных клетках в виде повышения выделения интерлейкина-6, который способствует накоплению активных форм кислорода, снижению активности эндотелиальной NO-синтазы, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов. И сегодня уже есть данные исследования о положительных результатах применения омализумаба, моноклонального антитела, связывающегося с иммуноглобулином Е, в терапии АГ [16].

#### ***Избыточное потребление соли и ожирение***

Изменение водного баланса и нарушение натрийуреза вследствие повреждения эпителиальных натриевых каналов почки — хорошо известный механизм повышения АД согласно теории А. Гайтона, предложенной в 70-е годы XX века [17]. К настоящему времени водно-солевая теория АГ получила дальнейшее развитие. Было обнаружено, что натриевые каналы представлены не только в почках, но и во многих других органах (центральной нервной системе, кишечнике, сосудистой стенке и др.). Под влиянием различных внешних факторов и в результате генетической предрасположенности функция этих каналов может быть нарушена, что приводит к изменению соль-чувствительности и вносит вклад в формирование АГ [18].

Среди механизмов, способствующих повышению соль-чувствительности, ожирение занимает одну из ведущих позиций. Ожирение приводит к прогрессированию нефросклероза и снижению натрийуреза,

а повышенная соль-чувствительность является одним из проявлений метаболического синдрома [19].

С точки зрения современных представлений, действительно, причиной АГ может быть накопление натрия в тканях, но повышение АД связано не столько с изменением водного баланса, к которому приводит задержка натрия, а с активацией процессов воспаления в клетках [20]. Было показано, что натрий является провоспалительным агентом, т.к. напрямую влияет на процессы поляризации, активации и дифференцировки Т-лимфоцитов, способствует образованию клеток Т-хелперов 17-го типа, выделяющих провоспалительный интерлейкин-17А, что приводит к увеличению артериальной жесткости, задержке натрия и воды, поддержанию хронического воспаления в тканях и повреждению тканей органов, отвечающих за регуляцию АД [21].

Избыточное потребление соли приводит к повышению АД и росту сердечно-сосудистой смертности — это парадигма, доказанная многими клиническими и эпидемиологическими исследованиями. Из этого основного постулата вытекает и рекомендация по ограничению потребления соли, основанная на существующей доказательной базе взаимосвязи ограничения потребления соли и снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [22-25]. Вместе с тем хорошо известны исследования, показывающие J-образную или даже U-образную зависимость между потреблением соли и смертностью [26, 27]. Данные работы поднимают вопрос о том, что на сегодняшний день не существует убедительной доказательной базы о положительном влиянии потребления натрия менее трёх граммов в сутки на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и на замедление прогрессирования поражения органов-мишеней [28].

Тем не менее влияние избыточного потребления соли на АГ не подвергается сомнению, и к настоящему времени определен рекомендуемый уровень потребления соли, который составляет 3-5 граммов в сутки [29]. При ожирении повышенная соль-чувствительность — один из важных механизмов повышения АД, который требует четкого соблюдения данной рекомендации.

#### ***Дисбиоз и ожирение***

Взаимодействие между АГ и состоянием микробиоты кишечника является в настоящее время активно изучаемой проблемой. К формированию дисбиоза приводят факторы, во многом такие же, как и ФР АГ (ожирение, избыточное потребление жиров, соли, гиподинамия, возраст и пр.) [30-32]. Существуя в организме как два параллельных физиологических процесса, дисбиоз и АГ взаимно влияют друг на друга. Так, например, проникновение в кровь некоторых продуктов жизнедеятельности бактерий при дисбиозе способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Липополисахариды, накапливающиеся в результате

активного размножения кишечной палочки, приводят к усилению процессов перекисного окисления липидов, снижают активность эндотелиальной NO-синтазы, поддерживают хроническое воспаление в сосудистой стенке, накопление в ней цитокинов и молекул клеточной адгезии. Это способствует развитию и поддержанию АГ [30, 33]. Кроме того, вышеописанный механизм активации клеток воспаления Т-хелперов 17-го типа в центральной нервной системе посредством ионов натрия способствует и развитию дисбиоза, так же как и развитию АГ [34].

В то же время существуют механизмы взаимодействия между кишечной микробиотой и ожирением. Метаболиты кишечной микрофлоры, попадая в кровоток, воздействуют на мозг посредством иммунных нейроэндокринных механизмов и через стимуляцию блуждающего нерва. Таким образом, микробиота участвует в регуляции процессов гомеостаза, энергетического баланса, в передаче сигналов, регулирующих аппетит и чувство насыщения, и в совокупности играет решающую роль в развитии ожирения [35]. При ожирении состав микробиоты отличается от такового при отсутствии ожирения. Микробиота, ассоциированная с ожирением, способствует повышению эффективности усвоения калорий из употребляемых продуктов. Кроме того, дисбиоз влияет на синтез липидов. Так, например, описаны подобные механизмы влияния кишечной микробиоты на адипогенез: снижение уровня желчных кислот, липолитических ферментов, повышение концентрации липополисахаридов, которые запускают ряд воспалительных реакций, повышают экспрессию провоспалительных интерлейкинов в жировых депо, поддерживают метаболическую эндотоксемию и способствуют гиперплазии адипоцитов [36]. Таким образом, дисбиоз вносит свой вклад и в процессы увеличения синтеза липидов, и в процессы накопления жировой ткани, и в поддержание адипозопатии, которая, в свою очередь, является непосредственной причиной повышения АД. Своевременная коррекция дисбиоза при ожирении является важным дополнительным терапевтическим способом коррекции АД.

#### ***Факторы внешней среды и ожирение***

Проведенные клинические исследования показывают взаимосвязь между АГ и такими факторами внешней среды, как загрязнение воздуха и шум. В метаанализе, объединившем 28 стран и зарегистрировавшем 6,2 млн событий, показано влияние на АД, а также на риск инсульта, повышенного содержания микрочастиц пыли и изменение газового состава [37]. Повышенный уровень шума и загрязнение воздуха аэрополлютантами влияли на уровень АД в исследовании Курсікова Z, et al. при наблюдении в течение нескольких лет популяции, включавшей 370 тыс. человек [38]. Обсуждаются и механизмы влияния этих факторов внешней среды на развитие

АГ. Повышение АД под воздействием этих факторов объясняется вазоконстрикцией вследствие повышения активности симпатической нервной системы, высвобождением провоспалительных медиаторов, активацией клеток воспаления, оксидативным стрессом, развитием эндотелиальной дисфункции, активацией протромботических факторов [39, 40].

Таким образом, основным непосредственным физиологическим механизмом развития и поддержания АГ является эндотелиальная дисфункция, приводящая к повышению сосудистого тонуса и в дальнейшем к ремоделированию сосудистой стенки, и это общий результат влияния известных внешних факторов. Остается крайне важным соблюдение немедикаментозных рекомендаций в программах лечения АГ: ограничение потребления соли, жиров, алкоголя, снижение веса, дозированная физическая активность и др. Кроме того, продолжается разработка и новых медикаментозных способов ее коррекции с учетом изучаемых механизмов: противовоспалительная терапия, коррекция дисбиоза и пр.

#### **Особенности клинической картины ОИАГ**

##### ***Маскированная АГ у больных с ожирением***

Маскированная АГ (МАГ) — крайне интересный фенотип АГ, которому, к сожалению, мало внимания уделяют в реальной клинической практике. С одной стороны, это понятно, т.к. МАГ по определению не выявляется при оценке только офисного АД. Но от 20% до 50% пациентов с АГ, уровень АД которых хорошо контролируется при измерении в клинических условиях, имеют высокое АД вне кабинета врача [41, 42]. При отсутствии характерных жалоб больного или признаков поражения органов-мишеней при скрининговых обследованиях, врач может не спланировать обследования по выявлению МАГ. Поэтому в последних европейских и российских рекомендациях предлагается особенно задуматься о МАГ по крайней мере у больных с высоким нормальным АД [43, 44]. Конечно, при скрининге МАГ нужно особенно обращать внимание на группы высокого риска ее развития, к таковым относятся и пациенты с ожирением. На высокую распространенность МАГ среди пациентов с ожирением указывается во многих исследованиях [45–47].

В связи с этим напомним, что в последние годы предлагают выделять различные варианты МАГ [43, 48].

***Маскированный эффект*** — АД у нелеченого субъекта, измеренное с помощью амбулаторного мониторинга АД (АМАД) или домашнего мониторинга АД (ДМАД), выше, чем соответствующее нормальное клиническое АД, но в пределах целевого значения, т.е. высокое нормальное. ***Маскированная АГ*** — при наличии нормального (целевого) офисного АД у нелеченого субъекта, при измерении с помощью амбулаторного АМАД или ДМАД выше це-



левого для этих методов. *Маскированная неконтролируемая гипертензия* — у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, когда офисное АД находится на целевом уровне, а внеофисное АД не соответствует целевому.

Дополнительно выделяются две особые формы. Первая — *маскированная дневная гипертензия*, которая чаще наблюдается у людей, испытывающих стресс на работе, курящих, плохо переносящих физические нагрузки или злоупотребляющих алкоголем. Вторая — *маскированная ночная гипертензия*, которая особенно часто выявляется при ожирении, сахарном диабете, синдроме обструктивного апноэ сна, хронической болезни почек.

Важно понимать, что без АМАД диагностика МАГ и ее различных вариантов невозможна. Поэтому необходимо знать нормы не только офисного АД, но и компонентов АМАД. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2018г предлагают следующие критерии МАГ: офисное АД <140/90 мм рт.ст., а по результатам АМАД среднесуточное АД  $\geq$ 130/80 мм рт.ст., среднее дневное АД  $\geq$ 135/85 мм рт.ст., среднее ночное АД  $\geq$ 120/70 мм рт.ст. [43].

Важность выявления МАГ трудно переоценить, ведь частота неблагоприятных исходов при этом фенотипе АГ сопоставима с таковой при устойчивой АГ (УсАГ). МАГ может до 2 раз увеличивать риск различных сердечно-сосудистых событий по сравнению с нормотензией [49, 50]. Так, в систематическом обзоре девяти когортных исследований с общим числом участников 14729, в т.ч. 11245 нормотензивных, 3484 участников с МАГ, 1984 участников с АГ "белого халата" и 5143 участников с УсАГ со средним возрастом 58 лет и последующим наблюдением 9,5 лет было выявлено, что у лиц с МАГ частота сердечно-сосудистых событий от всех причин значительно выше, чем у пациентов с нормальным АД, но ниже, чем у лиц с УсАГ (отношение шансов 0,61, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,42-0,89,  $p=0,010$ ). При этом достоверной разницы в показателях смертности от всех причин между пациентами с МАГ и УсАГ не обнаружено (отношение шансов 0,88, 95% ДИ: 0,33-2,37,  $p=0,80$ ) [51].

В исследовании J-NOP из 4261 участника (средний возраст  $64,9 \pm 10,9$  лет) было показано, что как в группах с МАГ (относительный риск (RR) 2,66, 95% ДИ: 1,15-6,13), так и в группах с УсАГ (RR 3,43, 95% ДИ: 1,61-7,30) имеется больший риск инсульта по сравнению с группой с нормальным АД. При этом не выявлено связи МАГ с риском ишемической болезни сердца [41].

Конечно, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний при невыявленной МАГ связан с высоким риском поражения органов-мишеней. Это и увеличение жесткости аорты, и повреждение почек, и гипертрофия левого желудочка [49]. Соответственно, это может привести и к более высокому риску раз-

вития фибрилляции предсердий, особенно, в случаях неконтролируемых МАГ и УсАГ. Так, в итальянском исследовании оценки риска развития фибрилляции предсердий при различных фенотипах АГ было показано, что пациенты с неконтролируемой МАГ имели более высокий риск развития аритмии (RR 2,02, 95% ДИ: 1,06-3,85), чем при неконтролируемой УсАГ (RR 1,83, 95% ДИ: 1,04-3,21) [52].

Важно отметить, что в ряде исследований среди пациентов, даже получающих антигипертензивную терапию, МАГ была связана с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, чем у пациентов с нормотензией, и с сопоставимой частотой сердечно-сосудистых событий у пациентов с УсАГ [53, 54]. То есть высокий риск осложнений МАГ может быть связан и с высокой распространенностью *скрытой неконтролируемой АГ*, что особенно характерно для больных с избыточной массой тела и ожирением. Это указывает на то, что клиническое АД может переоценивать эффекты антигипертензивной терапии, особенно, у этой категории больных [45]. И это касается не только МАГ, но и феномена маскирования внеофисного АД, особенно, ночного, на фоне лечения у больных даже с обычной УсАГ.

#### *Ночная, в том числе неконтролируемая МАГ при ожирении*

Ночная АГ признана значимым самостоятельным ФР сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Исследования показали, что ночная АГ является предиктором неблагоприятного исхода независимо от циркадного паттерна АД [55]. Это, конечно, связано с поражением органов-мишеней, неблагоприятным ремоделированием сердца у пациентов с фактически нелеченой ночной АГ [56, 57]. Кстати, если перестараться с бесконтрольным снижением ночного АД, то это также может послужить причиной неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [58]. Ночная АГ может быть первым, да еще и скрытым, проявлением гипертензии, и в этом случае она может часто приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) или поражению других органов-мишеней, т.к. остается незамеченной в течение длительного времени. Это особенно относится к изолированной ночной АГ [59], которая является частым вариантом маскированной неконтролируемой АГ. Зачастую даже при достижении офисного целевого АД, именно ночное АД, которое далеко не всегда контролируется проведением АМАД, остается неконтролируемым.

#### *Резистентная АГ у больных с ожирением*

Ожирение, особенно, висцеральное, является одним из важнейших ФР развития резистентной АГ [7, 60]. Так, по данным российского исследования REGATA >60% больных с резистентной АГ имели абдоминальное ожирение [61]. Это связано с многоли-

костью АГ при ожирении, многочисленными участниками патогенеза такой гипертензии, описанными выше, что приводит к особой сложности ее лечения, а значит, необходимости назначения трех и более групп антигипертензивных препаратов, в т.ч. диуретиков. Напомним, что при ОИАГ дополнительными механизмами развития резистентности являются гиперлептинемия, приводящая к гиперальдостеронемии, а также высокий уровень неприлизина. Неприлизин в значительном количестве вырабатывается именно в висцеральной жировой ткани, соответственно, низкий уровень натрийуретических пептидов является особым механизмом ОИАГ [6]. Это важный дополнительный аргумент в пользу применения антиальдостероновых препаратов и сакубитрил-валсартана для лечения резистентных форм ОИАГ. Но зачастую без снижения веса, увеличения двигательной активности справиться с такой АГ невозможно. Следует отметить и часто встречающуюся псевдорезистентность АГ при ожирении, одной из причин которой являются технические ошибки, в частности, использование узкой манжеты при измерении АД у больных с ожирением, а также использование неадекватных доз антигипертензивных препаратов.

### Заключение

Таким образом, ОИАГ является уникальным многоликим фенотипом АГ. Мы знаем, что у каждого

больного с АГ имеется свой индивидуальный набор патогенетических механизмов, что требует персонализированного лечения для достижения целевого уровня АД. Но именно ОИАГ уникальна тем, что при ней включаются практически все известные патогенетические механизмы повышения АД и поражения органов-мишеней. Складывается впечатление, что у больных с ожирением избежать развития АГ практически невозможно. Необходимо помнить, что если у больного с ожирением пока нет АГ, нужно активно ее искать разными методами мониторинга АД. Нередко ОИАГ начинается с маскированных, иногда только ночных вариантов АГ. Лечение ОИАГ, безусловно, требует контроля не только офисного, но и внеофисного АД, что позволит избежать развития резистентных форм, и, конечно, неблагоприятных исходов АГ, которые потребуют дополнительных затрат на лечение. Это дает возможность обосновать целесообразность дополнительных финансовых затрат для активного использования АМАД в реальной клинической практике как для диагностики маскированных вариантов АГ, особенно, при ожирении, так и контроля эффективности лечения [62].

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Mensah G. Commentary: Hypertension Phenotypes: The Many Faces of a Silent Killer. *Ethn Dis.* 2019;29(4):545-8. doi:10.18865/ed.29.4.545.
- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Hall J, do Carmo J, da Silva A, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
- Chrysant S. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(5):555-9. doi:10.1111/jch.13518.
- Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020;9(1):80-93. doi:10.21037/gs.2019.12.03.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(3):260-8. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(3):260-8. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268.
- Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. 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 Hypertens.* 2012;30(6):1047-55. doi:10.1097/HJH.0b013e3283537347.
- Demidova TY, Gritskevich EY. Obesity and arterial hypertension: mechanisms and possibilities of therapy. *FOCUS Endocrinology.* 2020;1:52-9. (In Russ.) Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и артериальная гипертензия: механизмы и возможности управления. *FOCUS Эндокринология.* 2020;1:52-9. doi:10.47407/ef2020.11.0007.
- Boyarinova MA, Rotar OP, Konradi AO. Adipokines and cardiometabolic syndrome. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(5):422-32. (In Russ.) Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром. *Артериальная гипертензия.* 2014;20(5):422-32. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432.
- Carey R, Calhoun D, Bakris G, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):53-90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084.
- Romantsova TR, Sych YP. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):3-17. (In Russ.) Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(4):3-17. doi:10.14341/omet12218.
- Mordovin VF, Zyubanova IV, Manukyan MA, et al. The role of immune-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):21-7. (In Russ.) Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А. и др. Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):21-7. doi:10.29001/2073-8552-2022-413.
- Schiffrin E. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(4):267-74. doi:10.1042/CS20130407.
- Kalathookunnel A, Lian Z, Wu H. T Cells in Adipose Tissue in Aging. *Front Immunol.* 2018;9:2945. doi:10.3389/fimmu.2018.02945.
- Xiao L, Harrison D. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):635-47. doi:10.1016/j.cjca.2020.01.013.
- Ge W, Guo X, Song X, et al. The role of immunoglobulin E and mast cells in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2022;118(14):2985-99. doi:10.1093/cvr/cvac010.
- Hall J, Arthur C, Guyton, MD 1919-2003. *Circulation.* 2003;107(24):2990-2. doi:10.1161/01.CIR.0000080480.62058.4A.
- Mutchler S, Kirabo A, Kleymant T. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension.* 2021;77(3):759-67. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
- Volkov VS, Tofilo AP. Aetiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(7):105-11. (In Russ.) Волков В.С., Тофило А.П. Этиологические и патофизиологические факторы первичной артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010;9(7):105-11.
- Kirabo A. A new paradigm of sodium regulation in inflammation and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(6):706-10. doi:10.1152/ajpregu.00250.2017.

21. Wenzel U, Bode M, Kurts C, Ehmke H. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1853-63. doi:10.1111/bph.14359.
22. He F, Tan M, Ma Y, MacGregor G. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):632-47. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.055.
23. Aaron K, Sanders P. Role of Dietary Salt and Potassium Intake in Cardiovascular Health and Disease: A Review of the Evidence. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(9):987-95. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.005.
24. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;368:315. doi:10.1136/bmj.m315.
25. Filippini T, Malavolti M, Whelton P, et al. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies. *Circulation*. 2021;143(16):1542-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050371.
26. He F, Campbell N, Woodward M, MacGregor G. Salt reduction to prevent hypertension: the reasons to recommend low sodium intake. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2501-5. doi:10.1093/eurheartj/ehab274.
27. Messerli F, Hofstetter L, Syrogiannouli L, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2103-12. doi:10.1093/eurheartj/ehaa947.
28. Mente A, O'Donnell M, Yusuf S. Sodium and health: another challenge to the current dogma. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2116-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1093.
29. O'Donnell M, Mente A, Alderman M, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *European Heart Journal*. 2020;41(35):3363-73. doi:10.1093/eurheartj/ehaa586.
30. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111334. doi:10.1016/j.biopha.2021.111334.
31. Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, et al. Gut microbiota and hypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(6):620-8. (In Russ.) Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Ермоленко Е.И. и др. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):620-8. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628.
32. Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(5):460-6. (In Russ.) Баранцевич Н.Е., Конради А.О., Баранцевич Е.П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):460-6. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466.
33. Marques F, Mackay C, Kaye D. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20-32. doi:10.1038/nrcardio.2017120.
34. Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Microbiota and Hypertension: Role of the Sympathetic Nervous System and the Immune System. *Am J Hypertens*. 2020;33(10):890-901. doi:10.1093/ajh/hpaa103.
35. Asadi A, Mehr N, Mohamadi M, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):24420. doi:10.1002/jcla.24420.
36. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13:1025706. doi:10.3389/fendo.2022.1025706.
37. Tykhonova S, Shtanko V, Khyzhnyak O, Tofan N. The effect of pollution on hypertension and on the total risk score in hypertensive patients. *E journal of cardiology practice*. 2022;22(17).
38. Kupcikova Z, Fecht D, Ramakrishnan R, et al. Road traffic noise and cardiovascular disease risk factors in UK Biobank. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2072-84. doi:10.1093/eurheartj/ehab121.
39. Munzel T, Steven S, Hahad O, Daiber A. Noise and cardiovascular risk: nighttime aircraft noise acutely triggers cardiovascular death. *European Heart Journal*. 2021;42(8):844-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa984.
40. Mannucci P, Ancona C. Noise and air pollution as triggers of hypertension. *European Heart Journal*. 2021;42(21):2085-7. doi:10.1093/eurheartj/ehab104.
41. Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, et al. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):583-90. doi:10.1001/jamacardio.2018.1233.
42. Pierdomenico S, Pierdomenico A, Coccina F, Porreca E. Prognosis of masked and white coat uncontrolled hypertension detected by ambulatory blood pressure monitoring in elderly treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2017;30(11):1106-11. doi:10.1093/ajh/hpx104.
43. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
44. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
45. Xia J, Zhang D, Kang Y, et al. The prevalence of masked hypertension and masked uncontrolled hypertension in relation to overweight and obesity in a nationwide registry in China. *Hypertens Res*. 2022;45:1690-700. doi:10.1038/s41440-022-01005-z.
46. Trudel X, Brisson C, Gilbert-Ouimet M, Duchaine C. Masked hypertension incidence and risk factors in a prospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(3):231-7. doi:10.1177/2047487318802692.
47. Özkan S, Ata N, Yavuz B. Increased masked hypertension prevalence in patients with obesity. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(8):780-3. doi:10.1080/10641963.2018.1431262.
48. Penmatsa K, Biyani M, Gupta A. Masked Hypertension: Lessons for the Future. *Ulster Med J*. 2020;89(2):77-82.
49. Tientcheu D, Ayers C, Das S, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(20):2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
50. Booth J, Diaz K, Seals S, et al. Masked Hypertension and Cardiovascular Disease Events in a Prospective Cohort of Blacks: The Jackson Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(2):501-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07553.
51. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:11-24. doi:10.2147/IBPC.S128947.
52. Coccina F, Pierdomenico A, De Rosa M, et al. Risk of Atrial Fibrillation in Masked and White Coat Uncontrolled Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):504-10. doi:10.1093/ajh/hpaa185.
53. Stergiou G, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
54. Yang W, Melgarejo J, Thijs L, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409-20. doi:10.1001/jama.2019.9811.
55. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Manci G. Isolated Nocturnal Hypertension: What Do We Know and What Can We Do? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:63-9. doi:10.2147/IBPC.S223336.
56. Tadic M, Cuspidi C, Majstorovic A, et al. The association between 24-h blood pressure patterns and left ventricular mechanics. *J Hypertens*. 2020;38(2):282-8. doi:10.1097/HJH.0000000000002241.
57. Tadic M, Cuspidi C, Slijvic A, et al. Do reverse dippers have the highest risk of right ventricular remodeling? *Hypertens Res*. 2020;43(3):213-9. doi:10.1038/s41440-019-0351-2.
58. Palatini P, Verdecchia P, Beilin L, et al. Association of extreme nocturnal dipping with cardiovascular events strongly depends on age. *Hypertension*. 2020;75(2):324-30. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14085.
59. Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence. *Hypertension*. 2018;71(6):997-1009. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
60. Deneka IE, Svetankova AA, Rodionov AV. Resistant hypertension: epidemiology and risk factors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):459-64. (In Russ.) Денека И.Э., Светанкова А.А., Родионов А.В. Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):459-64. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464.
61. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV. Registr rezistentnoy arterial'noy gipertonii — REzistentnaya Gipertoniya ArTeriAl'naya (REGATA): programma issledovaniya. *Consilium Medicum*. 2009;11(10):5-9. (In Russ.) Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Регистр резистентной артериальной гипертонии — РЕзистентная Гипертония АрТериАльная (РЕGАТА): программа исследования. *Consilium Medicum*. 2009;11(10):5-9.
62. Green M, Shimbo D, Schwartz J, et al. Cost-Effectiveness of Masked Hypertension Screening and Treatment in US Adults With Suspected Masked Hypertension: A Simulation Study. *Am J Hypertens*. 2022;35(8):752-62. doi:10.1093/ajh/hpac071.