

© Коллектив авторов, 2020  
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-16-26

## РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ФОКУС НА ПОРАЖЕНИЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА

М.С. Литвинова<sup>1,2</sup>, Л.А. Хаишева<sup>1</sup>, С.В. Шлык<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье»; Ростов-на-Дону, Россия

Понятие резистентной артериальной гипертензии было введено много лет назад и подтверждено в обновленном научном заявлении Американской кардиологической ассоциации (АНА) 2018 и последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2018. Особое внимание к данной группе больных обусловлено высоким риском неблагоприятных исходов по сравнению с контролируемой гипертензией. В настоящем обзоре мы хотим не просто осветить трудности выявления, оценки и оптимизации терапии больных с резистентной АГ, но в большей степени сосредоточиться на основных механизмах формирования истинной резистентности, их выявлении и поиске оптимального пути воздействия.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия; сосудистое русло; воспаление; обзор.

**Для цитирования:** Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Резистентная гипертензия: фокус на поражение сосудистого русла. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):16-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-16-26.

**Контактное лицо:** Литвинова Марина Сергеевна, Litvinova.m.803@mail.ru.

## RESISTANT HYPERTENSION: FOCUS ON VASCULAR LESIONS

M.S. Litvinova<sup>1,2</sup>, L.A. Khaisheva<sup>1</sup>, S.V. Shlyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Clinical and Diagnostic Center «Health», Rostov-on-Don, Russia

The concept of resistant arterial hypertension was introduced many years ago and confirmed in the updated scientific statement of the American Heart Association (AHA) 2018 and the latest recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) 2018. Special attention to this group of patients is due to the high risk of adverse outcomes compared with controlled hypertension. In this review, we want to highlight not only the difficulties in identifying, assessing and optimizing therapy for patients with RH, but to a greater extent focus on the main mechanisms of the formation of true resistance, their identification and the search for the optimal path of action.

**Key words:** resistant arterial hypertension; vascular bed; inflammation; review.

**For citation:** Litvinova M.S., Khaisheva L.A., Shlyk S.V. Resistant hypertension: focus on vascular lesions. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2020;1(3):16-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-16-26.

**Corresponding author:** Marina S. Litvinova, Litvinova.m.803@mail.ru.

### Введение

Понятие резистентной артериальной гипертензии (АГ) было введено много лет назад [1]. Согласно современным российским и европейским рекомендациям по ведению больных с АГ, резистентной считают гипертензию, при которой артериальное давление (АД) пациента остается выше целевого уровня: систолическое АД > 140 мм рт.ст. и / или диастолическое АД > 90 мм рт.ст., несмотря на одновременный прием 3-х антигипертензивных средств разных классов, обычно включая блокатор ренин-ангиотензин-альдо-

стероновой системы (РААС), блокатор кальциевых каналов длительного действия (БМК) и диуретик в максимально переносимых дозах [2]. Кроме того, в группу резистентной АГ включены пациенты, у которых целевое АД достигается при приеме ≥ 4 антигипертензивных препаратов и обозначается т.н. контролируемой РГ [2;3]. Выделение когорты пациентов, нуждающихся в значительном количестве антигипертензивных препаратов, необходимо для идентификации больных более высокого риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти, а также выявления лиц с вторичными формами

АГ, которые с большей вероятностью получают пользу от специальных диагностических или терапевтических подходов.

### Выявление пациентов с резистентной АГ

Диагностика резистентной АГ осложняется рядом причин, связанных как с самим пациентом, так и клиницистом. Ошибки при измерении АД могут быть причиной неправильной диагностики АГ. В исследовании Bhatt N et al. (2016), сравнивающем стандартные измерения АД персоналом клиники с измерениями автоматическим устройством, получавшим до 6 показаний АД с интервалом в 1 минуту с предварительной стандартной подготовкой пациента, в 33,1% случаев выявлено завышение истинных цифр АД в среднем на 17 мм рт.ст. При этом разница была наиболее выражена в группе больных с исходным САД >160 мм рт.ст. [4]. Неадекватно повышенное давление в манжете может быть обусловлено выраженным кальцинозом плечевой артерии, особенно у пожилых больных, что приводит к недостаточной компрессии сосуда и ложному завышению результатов. [5]. В 28–32% случаев гипердиагностика резистентной АГ связана с феноменом «белого халата», при котором офисное АД повышено, но, по данным суточного мониторирования АД (СМАД) или домашнего мониторинга АД (ДМАД), артериальное давление находится в пределах целевого уровня [6;7]. Повышение АД наблюдается при офисных измерениях у большинства людей; однако у пациентов с диагнозом гипертония, женщин и лиц пожилого возраста достигает клинически значимых значений [8]. В связи с тем, что офисное АД не показало связи с сердечно-сосудистыми исходами [9;10;11], диагноз резистентной АГ достоверен только при недостижении целевого АД, выявленного с помощью СМАД или ДМАД [11].

Важным фактором контроля гипертонии является приверженность к лечению. От 50% до 80% пациентов не соблюдают режим приема антигипертензивных препаратов [12;13], что чаще связано с большим количеством таблеток, сложностью дозирования, высокой стоимостью терапии, значительной частотой побочных эффектов при применении комбинированных антигипертензивных схем, сложностями коммуникации между пациентом и врачом, а также инертностью клинициста при коррекции терапии [14;15]. Адекватное соблюдение режима терапии, необходимое для получения пользы от полного воздействия предписанной схемы лечения, обычно определяется как прием не менее 80% доз [16]. Обзор исследований приверженности к лечению при резистентных формах АГ выявил уровни несоблюдения режима лечения в этой популяции от 7% с использованием

дневников самоконтроля и записей о пополнении аптек до > 60% с использованием уровней лекарств в сыворотке крови при лабораторном контроле [16]. Из-за сложного и динамичного характера приверженности её трудно измерить. Косвенные методы, такие как подсчет таблеток, Шкала приверженности к лечению Мориски [15] и самооценка, просты, недороги и широко используются. Однако ими можно легко манипулировать, переоценивая приверженность. Измерение количества лекарств или их метаболитов в моче или крови, считается более надежным, но относительно дорогим, ограниченным и также не полностью отражает уровень приверженности. Эффективные стратегии улучшения приверженности к антигипертензивной терапии включают использование антигипертензивных препаратов и схем с минимальной кратностью приема, использование недорогих и генерических гипотензивных средств [17;18;19;20], включение пациентов и членов их семей в принятии решения о назначении новых препаратов [21]. Для поддержания контакта с пациентами в настоящее время широко внедряются методы телемедицины или мобильной связи, продемонстрировавшие значительное улучшение контроля гипертонии [22;23].

### Распространенность резистентной АГ

Учитывая трудности в выявлении пациентов с истинной резистентной артериальной гипертонией, распространенность указанной нозологии, по данным различных исследований, сильно варьируется. Daugherty и соавт. показали, что в общемедицинской практике среди лиц с недавно диагностированным повышением АД частота резистентных форм АГ колеблется от 1% до 2%. Однако в течение последующих 5 лет 21% участников потребовалось назначение 3 и более антигипертензивных препаратов, причём резистентность к проводимой терапии диагностировалась у каждого 50-го больного уже через год после назначения третьего препарата [24]. В популяционном исследовании KUN с участием более 8 тысяч мужчин и женщин в возрасте 40–69 лет распространенность резистентных к лечению форм АГ составила 9,8% [25]. Метаанализ 20 наблюдательных и 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общей популяцией 961035 человек показал, что распространенность резистентной АГ составляет 16,32% [26]. Большая распространенность резистентной АГ выявлена среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). В исследовании ALLHAT (33 тыс. больных), 27% пациентов принимали три и более антигипертензивных препарата [27]. В исследовании INVEST (17190 участников) 38% пациентов с установленной

ИБС не смогли достичь целевых цифр АД, несмотря на тщательный контроль и приём многокомпонентной терапии [28]. По результатам Rimoldi и соавт., среди пациентов с вторичными формами АГ частота резистентности к терапии достигает >50% [29]. По мнению большинства авторов, распространенность резистентной АГ будет расти из-за увеличения ожидаемой продолжительности жизни, эпидемии ожирения и более высокой частоты заболеваний почек среди населения [30]. Так в исследовании NHANES показано, что распространенность плохо контролируемой АГ увеличилась с 15,9% (1998–2004 гг.) до 28,0% (2005–2008 гг.) [31].

### Прогноз резистентной АГ

Наблюдательные исследования, выполненные в период с 2008 г, показали почти двукратное увеличение серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти у больных с АГ, резистентной к терапии, в сравнении с пациентами с контролируемой АГ [25;28;31–33]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной патологии (ЦВБ), заболеваний периферических артерий при наличии резистентной АГ составляет 1,3 (1,1–1,5), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — 2,1 (1,2–3,6), альбуминурии — 2,4 (1,7–3,5), хронических заболеваний почек — 2,1 (1,8–2,5), хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 2,9 (2,4–3,4), мерцательной аритмии — 3,5 (2,0–6,2) (95% ДИ) [34]. Кроме того, в группе больных с АГ, резистентной к лечению, помимо ГЛЖ, достоверно чаще наблюдаются дилатацию левого предсердия, расширение корня аорты и диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) [24]. При этом достижение целевого уровня АД в когорте больных с резистентной АГ способно снизить риски инсульта, ИБС или ХСН на 13% [35]. Кроме того, эти исследования показывают, что резистентная АГ представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, обуславливая ухудшение качества жизни больных [36], а также значительным расходом ресурсов системы здравоохранения [37].

### Причины резистентности АГ

У пациентов с АГ, резистентной к терапии, распространенность симптоматических форм гипертензии значительно выше, чем у лиц с контролируемым АД, и их патогенез хорошо изучен [29]. За последние годы совершенствование методов диагностики позволило увеличить выявляемость нозологий, ранее считавшихся редкими. К наиболее часто встречающимся причинам вторичной АГ относятся паренхиматозная болезнь почек [38;39;40], стеноз почечных артерий

[41;42;43], первичный гиперальдостеронизм [44;45;46], феохромоцитома [47;48], синдром Кушинга [49;50], гипертиреоз [51].

На сегодняшний день хорошо изучены предикторы развития резистентности АГ к терапии в отсутствии вторичных причин: избыточная масса тела [11;52;53], чрезмерное потребление соли с пищей [54;55], синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [56;57], малоподвижный образ жизни [58;59], а также фармакологические агенты, препятствующие достижению целевого АД, такие как нестероидные противовоспалительные средства, симпатические амины, иммунодепрессанты (циклоsporин и такролимус), рекомбинантный человеческий эритропоэтин, ингибиторы тирозинкиназы, кокаин, амфетамины, антидепрессанты [60]. Практически при всех состояниях, способствующих развитию резистентной гипертензии, ключевые роли играют чрезмерное повышение жесткости артериальной стенки, нарушения микроциркуляции и высокая симпатическая активность [61]. Хотя роль вышеперечисленных факторов в патогенезе эссенциальной АГ хорошо известна, их участие в механизмах, ответственных за формирование резистентности к терапии у больных с АГ изучено крайне мало.

Согласно современным представлениям, сосудистая стенка рассматривается как один из важнейших органов-мишеней при повышении АД. АГ вносит существенный вклад в развитие структурно-функциональных нарушений на всех уровнях сосудистого русла — от микроциркуляторного звена (МЦР) до аорты. Ремоделирование сосудов на фоне длительного стойкого повышения АД способствует формированию органной патологии и её дальнейшему прогрессированию, а также приводит к развитию ассоциированных клинических состояний (АКС). При этом отмечается общность изменений в микро- и макрососудах. По мнению большинства авторов, изменения функции и морфологии сосудов являются следствием стойкого повышения АД. Однако есть доказательства, что изменения состояния сосудистой стенки лежит в основе резистентности к терапии.

Известно, что поражение артерий крупного и среднего калибров, ассоциированное с эссенциальной АГ, характеризуется следующими основными морфологическими изменениями: разрушением эластина, увеличением содержания коллагена, гликозаминогликанов и кальция, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток, что вызывает склероз и фиброз медики кровеносных сосудов и увеличивает жесткость сосудистой стенки [62]. «Золотым критерием» повышения жесткости артериальных сосудов является увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по аорте на участке между сонной и бедренной артериями более



10 м/с [62,63]. В настоящее время убедительно доказано, что СРПВ является наиболее сильным предиктором развития всех вариантов кардиоваскулярных осложнений у всех категорий больных с сердечно-сосудистой патологией: ИБС [64] и ОНМК [65], общей и сердечно-сосудистой смертностью у больных АГ [66], смертности у больных с нарушением толерантности к глюкозе и СД, конечной стадией ХПН и, наконец, в популяции в целом [67]. По данным недавно опубликованного метаанализа (14673 участника), СРПВ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц без ранее существовавших ССЗ [67]. Аналогичные результаты получены на когорте больных с АГ, резистентной к терапии. Так в исследовании с участием 891 пациента с резистентной АГ, которые наблюдались в среднем в течение 7–8 лет, риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности коррелировал со СРПВ и был выше в 2,2–2,6 раза в группе лиц с повышенной жёсткостью сосудистой стенки [68]. При этом существуют работы, убедительно продемонстрировавшие, что СРПВ может значительно отличаться у пациентов с одинаковой степенью повышения давления. Так, при изучении жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ выявлено, что СРПВ остается высокой даже при хорошем контроле АД в сравнении с лицами без АГ [69]. В исследовании Triantafyllidi H. с соавт. (2015 г.) показано снижение СРПВ на фоне достижения целевого уровня АД у больных АГ, однако выявленные изменения не коррелировали со степенью снижения АД [70]. В другом исследовании при изучении эффективности антигипертензивной терапии у больных с гипертензией было показано, что более высокая исходная СРПВ являлась предиктором резистентности АГ к зналаприлу как в монотерапии, так и в комбинации с нитрендипином [71].

На сегодняшний день значимость микрососудистой дисфункции в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений. Основные метаболические процессы, обеспечивающие поддержание гомеостаза всех органов и систем организма, протекают на капиллярном уровне. Помимо этого, микроциркуляторное русло (МЦР) предупреждает избыточные перепады гидростатического давления, способствующие нарушению капиллярного обмена. Резистивные сосуды — мелкие артериолы, вены, капилляры, а также система анастомозов между ними — обеспечивают регионарное распределение сердечного выброса [72]. Как было указано выше, ремоделированию при артериальной гипертензии подвергаются все отделы сосудистого русла. Уже на ранних стадиях АГ обнаруживаются нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови, вазоконстрикция микрососудов, сброс крови по анасто-

мозам, появление внутрисосудистой агрегации в различных отделах микроциркуляторного русла, повышение гематокрита, общей вязкости крови, что играет важную роль в патогенезе заболевания [73]. Конечным звеном в цепи указанных событий становится процесс заустевания, разрежения (рарефикации) мелких артериол и капилляров [74]. Широко признано, что разрежение капилляров происходит у пациентов с неконтролируемой эссенциальной гипертензией и играет важную роль в повышении периферического сосудистого сопротивления, что приводит к прогрессированию АГ и усугублению связанного с АД повреждению органов-мишеней [75,76]. Этот дисбаланс между ангиогенезом и ремоделированием сосудов особенно характерен для запущенных форм гипертензии, в частности резистентной АГ [77]. Однако высказано предположение, что разрежение сосудов МЦР может быть не следствием, а причиной АГ. T.F. Antonios et al. показали, что структурная рарефикация может быть найдена уже на ранних стадиях ГБ. Более того, она была обнаружена у здоровых лиц с наследственной предрасположенностью к гипертензии [78]. Выявлена обратная корреляция рарефикации и функции эндотелия [79]. Таким образом, первичные анатомические нарушения МЦР, в частности подавление ангиогенеза и нарушение роста микрососудов, могут лежать в основе ГБ.

В настоящее время получены убедительные доказательства основополагающей роли дисфункции эндотелия (ЭД) в развитии [80;81] и прогрессировании АГ [82;83]. К наиболее изученным факторам, способствующим развитию ЭД, относят возраст, курение, дислипидемию, дефицит оксида азота (NO) и L-аргинина, активацию РААС, субклиническое воспаление, оксидативный стресс и генетические повреждения. Все эти факторы тесно взаимосвязаны между собой и потенцируют друг друга [84;85]. У пациентов с резистентной АГ в сравнении с лицами с АГ 1–2 ст выявлены более выраженные нарушения функции эндотелия [86;87].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки постоянно обновляются. Целостность и сохранение функциональной активности эндотелия поддерживаются следующими процессами: слущиванием старых клеток, регенерацией и пролиферацией созревших эндотелиальных клеток *in situ*, миграцией и пролиферацией клеток-предшественниц (прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) из костного мозга) [88;89]. Количество ПЭК в периферической крови и их функциональное состояние отражают эндогенный резерв эндотелия [90] и на сегодняшний день рассматриваются как диагностический и прогностический маркер ССЗ [91]. При этом методы, направленные на коррекцию факторов риска ССЗ, например, занятия физиче-

скими упражнениями, повышают уровень циркулирующих ПЭК у пациентов с ССЗ [92]. Снижение функциональной активности ПЭК приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза и АГ [93]. Изучение прогениторных клеток при гипертензии показало значительные изменения их количества и функциональной активности по сравнению с нормотензивными пациентами [94;95;96]. Кроме того, выявленные изменения сохраняются даже при адекватном контроле АД [97]. В работе Hill J.M. et al. продемонстрирована обратная корреляция между количеством ЭПК и выраженностью вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией у пациентов с АГ [98]. В пилотном исследовании с участием 30 пациентов с гипертензией в сравнении с лицами с нормальным АД снижение плотности капилляров было связано с уменьшением количества ЭПК [98]. Публикаций, посвящённых изучению уровня прогениторных клеток у пациентов с резистентной АГ, крайне мало. Так, в небольшом сравнительном исследовании (n=30) у пациентов с АГ, резистентной к терапии, продемонстрировано снижение ПЭК, однако достоверной разницы в сравнении с лицами с АГ 1–2 ст. выявлено не было [99]. Снижение уровня периферических циркулирующих прогениторных клеток происходит за счёт уменьшения их мобилизации из костного мозга и истощения пула стволовых клеток [100]. Мобилизация ЭПК регулируется различными ангиогенными цитокинами, факторами роста, а также биодоступностью NO в костном мозге [101]. Эти данные согласуются с тем фактом, что у мышей, дефицитных по NO-синтазе (NOS), значительно снижена мобилизация ЭПК [102]. Истощение пула прогениторных клеток в настоящее время рассматривается как один из факторов патогенеза сосудистого старения [103] и может лежать в основе резистентности к терапии у пациентов с гипертензией.

В течение последнего десятилетия выполнен ряд исследований, установивших роль иммунной системы в развитии гипертензии и сопутствующем повреждении органов-мишеней у людей и на моделях животных [104;105;106]. Установлено, что у лиц с АГ, в том числе резистентной к терапии, клетки как врождённой, так и адаптивной иммунной системы (Т-лимфоциты и макрофаги) накапливаются в сосудистой стенке и выделяют воспалительные цитокины, включая высокочувствительный С-реактивный белок (СРБвч), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин 17А, интерлейкин-6 и другие [107,108,109]. АГ связана с воспалением посредством нескольких механизмов. Так, показано, что ангиотензин II (АТ II) стимулирует активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидаз, увеличивает продукцию активных форм кислорода (АФК) и снижает доступность NO, что приводит к дисфункции эндо-

телиа [110;111]. Кроме того, АФК увеличивают секрецию коллагена гладкомышечными клетками сосудов (ГМК) [112], что вносит вклад в формирование повышенной жесткости сосудов. АТ II и АФК активируют продукцию цитокинов, включая ФНО-α. Цитокины могут привлекать полиморфноядерные нейтрофилы и моноциты к участкам повреждения и индуцировать экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM), молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM) и хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1) на эндотелиальных клетках сосудов. Было показано, что возникающее в результате сосудистое воспаление вызывает эндотелиальную дисфункцию [113], кроме того, стимулирует фиброз сосудов и пролиферацию ГМК, что приводит к увеличению жесткости артерий [113;114]. Уровень ФНО-α, СРБвч и ИЛ-6 коррелирует со СРПВ у пациентов с гипертензией [114]. В свою очередь ФНО-α активирует выработку аргиназы в эндотелиальных клетках, что снижает доступность L-аргинина для эндотелиальной NO-синтазы и гиперпродукции АФК, что нарушает вазодилатацию, опосредованную NO [109]. ФНО-α у лиц с резистентной АГ индуцирует апоптоз эндотелиоцитов и регулирует выработку ПЭК, также являющихся маркерами ЭД. Воспалительные цитокины увеличивают местную продукцию СРБ в ГМК сосудов, роль которого показана в развитии воспаления и снижении функции эндотелиа [115]. Таким образом, формирование резистентной АГ может быть связано с аномальным иммунным ответом.

В настоящее время тактика медикаментозного лечения резистентной артериальной гипертензии подразумевает добавление к основной терапии препарата 4-й линии, на роль которого претендуют β-адреноблокаторы (БАБ), α-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), из которых наиболее изучен у лиц с РГ спиронолактон [2;3]. Согласно опубликованному в 2020 метаанализу 12 РКИ, спиронолактон значительно снижал АД не только в сравнении с плацебо (офисное САД = -20,14, 95% ДИ = от -31,17 до -9,12, P < 0,001; офисное ДАД = -5,73, 95% ДИ = от -8,13 до -3,33, P < 0,001 и 24-часовое амбулаторное САД = -10,31, 95% ДИ = от -12,86 до -7,76, P < 0,001 и ДАД = -3,94, 95% ДИ = от -5,50 до -2,37, P < 0,001). Реакция АД на спиронолактон у лиц с РГ была примерно вдвое выше, чем у других классов антигипертензивных препаратов [115]. Кроме того, указанный метаанализ включал 2 испытания (с участием 165 пациентов), в которых оценивалась эффективность спиронолактона и радиочастотной денервации почечных артерий (РДН). Анализ подгруппы показал, что спиронолактон оказывает такое же антигипертензивное действие, как и РДН. Следует отметить, что гипотензивное действие спиронолактона продемонстрировано не

только у лиц с гиперальдостеронизмом, но также у лиц с резистентной АГ и нормальным уровнем альдостерона в плазме крови [116]. Многие наблюдательные исследования связывают избыток альдостерона с отсутствием контроля АД у пациентов с резистентной гипертензией [117–120]. Это клиническое состояние отличается от первичного гиперальдостеронизма, являющейся причиной вторичной АГ [121]. В ряде исследований на фоне лечения АГ ингибитором АПФ или БРА выявлено раннее снижение альдостерона, за которым может последовать возвращение к исходному уровню или повышение альдостерона, известное как прорыв альдостерона. Это повышение нейтрализует преимущества снижения АД и защиты сердечно-сосудистой системы, достигаемые при антигипертензивной терапии блокаторами РААС [122].

Альдостерон играет важную роль в развитии и тяжести резистентной АГ. Как известно, основные эффекты альдостерона связаны с регулированием баланса жидкости и электролитов — он вызывает реабсорбцию Na<sup>+</sup> и воды почками, а также экскрецию K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup> на уровне основных клеток дистального канальца и собирательного канала почек. Кроме того, активация минералокортикоидных рецепторов, широко представленных в различных тканях, в том числе сосудистой стенке, приводит к воспалению, окислительному стрессу, фиброзу и эндотелиальной дисфункции [123]. Повышенный окислительный стресс и воспаление сосудов являются первыми эффектами альдостерона. Так, у крыс, получавших инфузию 1% альдостерона, фиброзу коронарных артерий предшествовало усиление экспрессии хемоаттрактантного белка моноцитов-1 и ФНО-α [124]. Инфузия альдостерона экспериментальным животным индуцировала увеличение экспрессии НАДФН-оксидазы и приводила к инфильтрации сосудов моноцитами, макрофагами и лимфоцитами [125]. В другой работе продемонстрированы аналогичные эффекты введения альдостерона грызунам [126]. При этом перенос животным супрессорных Т-регуляторных лимфоцитов CD4<sup>+</sup> + CD25<sup>+</sup> предотвращал сосудистые эффекты инфузии альдостерона.

Связанное с альдостероном повышение активности НАДФН-оксидазы и продукции АФК может играть роль в эндотелиальной дисфункции за счет снижения биодоступности NO. Помимо этого, альдостерон может способствовать воспалению сосудов, стимулируя эндотелиальные эйкозиды и адгезию. В эндотелиальных клетках коронарных артерий человека выявлена экспрессия минералокортикоидных рецепторов, активация которых альдостероном приводит к транскрипции ICAM-1 и адгезии лейкоцитов [127]. Thum et al. продемонстрировали нарушение функций ЭПК, таких как дифференцировка, миграция и пролиферация, после обработки альдостероном. У мышей инфузия альдостерона снижала активность ЭПК и способность к васкуляризации. Авторы данной работы также показали, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ЭПК обладают пониженным миграционным потенциалом. Лечение спиронолактоном в течение 4–6 недель значительно улучшило миграционную функцию ЭПК [128]. Аналогичные результаты получены у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом в сравнении с лицами с эссенциальной АГ [129].

### Заключение

Таким образом, повышенная жесткость сосудистой стенки, дисфункция эндотелия и поражение МЦР у пациентов с АГ, являясь следствием стойкого повышения АД, могут лежать в основе резистентности к терапии. Одним из механизмов данных изменений может быть субклиническое воспаление, немаловажный вклад в развитие которого у лиц с резистентной АГ вносит альдостерон. Ингибирование воспалительных путей при использовании АМР может быть эффективным в лечении АГ, резистентной к терапии, и предотвращении повреждения сосудов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gifford RW Jr, Tarazi RC. Resistant hypertension: diagnosis and management. *Ann Intern Med.* 1978;88(5):661–5. doi: 10.7326/0003-4819-88-5-661
2. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации АСС/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(5):99–119. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119
3. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(12):143–228. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
4. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10:493–499. doi: 10.1016/j.jash.2016.03.186
5. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med.* 1985;312:1548–1551. doi: 10.1056/NEJM198506133122405



6. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
7. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Roussias LG, Stergiou GS. Home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of clinic resistant and true resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(12):696-700. doi: 10.1038/jhh.2011.98.
8. Manios ED, Koroboki EA, Tsvigoulis GK, Spengos KM, Spiliopoulou IK, Brodie FG, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens*. 2008;21(2):153-8. doi: 10.1038/ajh.2007.43
9. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168:2340-2346. doi: 10.1001/archinte.168.21.2340
10. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2033-2043. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.035
11. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62:691-697. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448
12. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, Thomas M, Dasgupta I. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*. 2016;30:83-89. doi: 10.1038/jhh.2015.38
13. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, Friedland K, Laufs U, Mueller WE, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: a retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016;220:668-676. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.263
14. Van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication nonadherence: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2017;31:687-694. doi: 10.1038/jhh.2017.48
15. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
16. Hyman DJ, Pavlik V. Medication adherence and resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29:213-218. doi: 10.1038/jhh.2014.
17. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
18. Gwady-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health*. 2013;16:863-871. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1631
19. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to antihypertensive therapy. *Med Clin North Am*. 2017;101:229-245. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.005
20. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:898-909. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00550
21. Fowler FJ Jr, Gerstein BS, Barry MJ. How patient centered are medical decisions? Results of a national survey. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1215-1221. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6172
22. Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:535. doi: 10.1007/s11906-015-0535-3
23. Nakanishi M, Mizuno T, Mizokami F, Koseki T, Takahashi K, Tsuboi N, et al. Impact of pharmacist intervention for blood pressure control in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized clinical trials [published online ahead of print, 2020 Sep 19]. *J Clin Pharm Ther*. 2020;10.1111/jcpt.13262. doi: 10.1111/jcpt.13262
24. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1635-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
25. Petersen J, Malyutina S, Ryabikov A, Kontsevaya A, Kudryavtsev AV, Eggen AE, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension: a cross-sectional study of Russian and Norwegian 40-69 year olds. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):135. doi: 10.1186/s12872-020-01407-2
26. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28:355-61. doi: 10.1093/ajh/hpu151.
27. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x
28. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):635-43. doi: 10.1097/HJH.000000000000051
29. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehf534
30. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2431-6. doi: 10.1001/archinte.167.22.2431
31. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189
32. Acharya T, Tringali S, Singh M, Huang J. Resistant hypertension and associated comorbidities in a veterans affairs population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(10):741-5. doi: 10.1111/jch.12410
33. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622-32. doi: 10.1038/ki.2015.142
34. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2686-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehv392.
35. Egan BM, Kai B, Wagner CS, Henderson JH, Chandler AH, Sinopoli A. Blood Pressure Control Provides Less Cardiovascular Protection in Adults With Than Without

- Apparent Treatment-Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):817-24. doi: 10.1111/jch.12773.
36. Carris NW, Ghushchyan V, Libby AM, Smith SM. Health-related quality of life in persons with apparent treatment-resistant hypertension on at least four antihypertensives. *J Hum Hypertens*. 2016;30(3):191-6. doi: 10.1038/jhh.2015.61.
  37. Концевая А.В., Романенко Т.С., Худяков М.Б. Ресурсное обеспечение лечения артериальной гипертензии в реальной клинической практике амбулаторно-поликлинических учреждений. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(1):25-35. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-25-35
  38. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98-105. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313599
  39. Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(10):84. doi: 10.1007/s11906-020-01081-x.
  40. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens*. 2018;31(2):139-149. doi: 10.1093/ajh/hpx154
  41. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, Choi JW, Stoler RC. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol*. 2014;113(4):687-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.046
  42. Patel SM, Li J, Parikh SA. Renal Artery Stenosis: Optimal Therapy and Indications for Revascularization. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):623. doi: 10.1007/s11886-015-0623-7
  43. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):635-649. doi: 10.7326/M16-1053
  44. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*. 2017;189(22):E773-E778. doi: 10.1503/cmaj.161486.
  45. Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2012;4(33):3-9. eLIBRARY ID: 18839494
  46. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
  47. Grasso M, Boscaro M, Scaroni C, Ceccato F. Secondary Arterial Hypertension: From Routine Clinical Practice to Evidence in Patients with Adrenal Tumor. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(4):345-354. doi: 10.1007/s40292-018-0288-6.
  48. Corsello SM, Paragliola RM. Evaluation and Management of Endocrine Hypertension During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):829-842. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.011.
  49. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467
  50. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
  51. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Роль врача-терапевта в диагностике эндокринных артериальных гипертензий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):84-93. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-84-93
  52. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e328353634e.
  53. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099-107. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017.
  54. Kolwelter J, Uder M, Schmieder RE. Tissue sodium content in hypertension and related organ damage. *J Hypertens*. 2020. doi: 10.1097/HJH.0000000000002580. Epub ahead of print.
  55. Florkacz E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieleń P, Klisiewicz A et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):678-85. doi: 10.1038/jhh.2013.32.
  56. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514
  57. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*. 2017;32:246-256. doi: 10.1016/j.sleep.2016.08.006.
  58. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60:653-658. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197780
  59. Guimarães GV, Cruz LG, Tavares AC, Dorea EL, Fernandes-Silva MM, Bocchi EA. Effects of short-term heated water-based exercise training on systemic blood pressure in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Blood Press Monit*. 2013;18(6):342-5. doi: 10.1097/MBP.0000000000000000.
  60. Jurca SJ, Elliott WJ. Common Substances That May Contribute to Resistant Hypertension, and Recommendations for Limiting Their Clinical Effects. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(10):73. doi: 10.1007/s11906-016-0682-1.
  61. Pathan MK, Cohen DL. Resistant Hypertension: Where are We Now and Where Do We Go from Here? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:83-93. doi: 10.2147/IBPC.S223334.
  62. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
  63. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
  64. Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST, et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1495-502. doi: 10.2147/CIA.S68544.
  65. Einarsen E, Gerds E, Waje-Andreassen U, Naess H, Fromm A, Saeed S. Association of increased arterial stiffness with diastolic dysfunction in ischemic stroke patients: the Norwegian Stroke in the Young Study. *J Hypertens*. 2020;38(3):467-473. doi: 10.1097/HJH.0000000000002297
  66. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.



67. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension*. 2017;69(6):1045-1052. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097.
68. Cardoso CRL, Salles GC, Salles GF. Prognostic Impact of Aortic Stiffness in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(3):728-735. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12367.
69. Ato D, Sawayama T. Factors associated with high brachial-ankle pulse wave velocity in non-hypertensive and appropriately treated hypertensive patients with atherosclerotic risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:383-392. doi: 10.2147/VHRM.S144923.
70. Triantafyllidi H, Trivlou P, Ikonomidis I, Kotsas K, Tzortzis S, Pavlidis G, et al. Is Arterial Hypertension Control Enough to Improve Aortic Stiffness in Untreated Patients With Hypertension? A 3-Year Follow-Up Study. *Angiology*. 2015;66(8):759-65. doi: 10.1177/0003319714552811.
71. Zheng M, Huo Y, Wang X, Xu X, Qin X, Tang G et al. A prospective study on pulse wave velocity (PWV) and response to anti-hypertensive treatments: PWV determines BP control. *Int J Cardiol*. 2015;178:226-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.049.
72. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. *J Hypertens*. 2017;35(5):914-921. doi: 10.1097/HJH.0000000000001259.
73. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Гарина И.А., Разумовский И.В., Деврижбекова З.М., Бекетов П.А. Изучение особенностей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(4):120-126. doi: 10.25207/1608-6228-2014-4-120-126
74. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9(1):49-60. doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60
75. Imhof K, Zahner L, Schmidt-Trucksäss A, Hanssen H. Association of body composition and blood pressure categories with retinal vessel diameters in primary school children. *Hypertens Res*. 2016;39(6):423-9. doi: 10.1038/hr.2015.159.
76. Smith W, Malan NT, Schutte AE, Schutte R, Mels CM, Vilser W, et al. Corrigendum: Retinal vessel caliber and its relationship with nocturnal blood pressure dipping status: the SABPA study. *Hypertens Res*. 2016;39(10):752. doi: 10.1038/hr.2016.102. Erratum for: *Hypertens Res*. 2016;39(10):730-736.
77. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou G, Aslanidis S, Douma S. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(5):33. doi: 10.1007/s11906-015-0543-3.
78. Serné EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension*. 2001;38(2):238-42. doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238.
79. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, Lombard JH, Cowley AW Jr. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol*. 1989;256(1 Pt 2):H126-31. doi: 10.1152/ajpheart.1989.256.1.H126.
80. Hirst A, Marshall JM. Endothelium-dependent and cyclooxygenase-dependent cutaneous vasodilation is blunted in young men with hypertensive parents. *J Hypertens*. 2018;36(11):2140-2147. doi: 10.1097/HJH.0000000000001794.
81. Ватулин Н. Т., Скланная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(4):23-7. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-4- 23-27
82. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62-68. Doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
83. Горшунова Н.К., Медведев Н.В. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):112-121. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121
84. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013;1:14-22. eLIBRARY ID: 20314398
85. Чазова И. Е., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В., Маркова Т. Н., Мазурина Н. В., Ежов М. В., и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7-45. doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200051
86. Jiang J, Zheng JP, Li Y, Gan Z, Jiang Y, Huang D, et al. Differential contribution of endothelium-derived relaxing factors to vascular reactivity in conduit and resistance arteries from normotensive and hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):393-8. doi: 10.3109/10641963.2016.1148155.
87. Balduino Mendes AB, Giollo-Junior LT, de Andrade DO, Gregório ML, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. How to Investigate the Vascular Changes in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):139-47. doi: 10.2174/157340211666150812143349.
88. Zhang Y, Dong E. New insight into vascular homeostasis and injury-reconstruction. *Sci China Life Sci*. 2014;57(8):739-41. doi: 10.1007/s11427-014-4719-x.
89. Kutikhin AG, Sinitsky MY, Yuzhalin AE, Velikanova EA. Shear stress: An essential driver of endothelial progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;118:46-69. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.03.007.
90. Wu H, Chen H, Hu PC. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction. *Clin Lab*. 2007;53(5-6):285-95. PMID: 17605403.
91. Sen S, McDonald SP, Coates PT, Bonder CS. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(7):263-83. doi: 10.1042/CS20100429.
92. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyprianou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol*. 2012;4(12):312-26. doi: 10.4330/wjc.v4.i12.312
93. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Клочева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):57-64. Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64
94. Luo S, Xia W, Chen C, Robinson EA, Tao J. Endothelial progenitor cells and hypertension: current concepts and future implications. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(22):2029-2042. doi: 10.1042/CS20160587.
95. Chen L, Ding ML, Wu F, He W, Li J, Zhang XY, et al. Impaired Endothelial Repair Capacity of Early Endothelial Progenitor Cells in Hypertensive Patients With Primary Hyperaldosteronemia: Role of 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin Oxidation

- and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling. *Hypertension*. 2016;67(2):430-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06597.
96. Yu BB, Zhi H, Zhang XY, Liang JW, He J, Su C, et al. Mitochondrial dysfunction-mediated decline in angiogenic capacity of endothelial progenitor cells is associated with capillary rarefaction in patients with hypertension via downregulation of CXCR4/JAK2/SIRT5 signaling. *EBioMedicine*. 2019;42:64-75. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.031.
  97. de Cavanagh EMV, González SA, Inseña F, Forcada P, Castellaro C, Chiabaut-Svane J, et al. Blood pressure control is not enough to normalize endothelial repair by progenitor cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(4):H744-H752. doi: 10.1152/ajpheart.00333.2020
  98. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Wacławski MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348(7):593-600. doi: 10.1056/NEJMoa022287.
  99. Budzyń M, Gryszczyńska B, Boruckiowski M, Kaczmarek M, Begier-Kraśńska B, Osińska A, et al. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:77-85. doi: 10.1016/j.vph.2018.12.005.
  100. Westerweel PE, Teraa M, Rafii S, Jaspers JE, White IA, Hooper AT, et al. Impaired endothelial progenitor cell mobilization and dysfunctional bone marrow stroma in diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(3):e60357. doi: 10.1371/journal.pone.0060357.
  101. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):793-806. doi: 10.1007/s00424-009-0767-7.
  102. Özüyan B, Ebner P, Niesler U, Ziemann J, Kleinbongard P, Jax T, et al. Nitric oxide differentially regulates proliferation and mobilization of endothelial progenitor cells but not of hematopoietic stem cells. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):770-2. doi: 10.1160/TH05-01-0038.
  103. Yang JX, Pan YY, Wang XX, Qiu YG, Mao W. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling. *Cell Transplant*. 2018;27(5):786-795. doi: 10.1177/0963689718779345.
  104. Filho AG, Kinote A, Pereira DJ, Rennó A, dos Santos RC, Ferreira-Melo SE, et al. Infliximab prevents increased systolic blood pressure and upregulates the AKT/eNOS pathway in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;700(1-3):201-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.059.
  105. Brands MW, Banes-Berceli AK, Inscho EW, Al-Azawi H, Allen AJ, Labazi H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension*. 2010;56(5):879-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158071.
  106. Yu X, Yang Z, Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. *Ren Fail*. 2010;32(4):475-9. doi: 10.3109/08860221003664280.
  107. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24(1):7-13. doi: 10.3109/08037051.2014.940710.
  108. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. Correction: The immunology of hypertension. *J Exp Med*. 2018;215(2):719. doi: 10.1084/jem.2017177301022018c. Erratum for: *J Exp Med*. 2018;215(1):21-33.
  109. Barbaro NR, Harrison DG. Markers or Makers: Inflammatory Cytokines in Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(4):767-769. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12604.
  110. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):621-35. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.015.
  111. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996;97(8):1916-23. doi: 10.1172/JCI118623.
  112. Madhur MS, Funt SA, Li L, Vinh A, Chen W, Lob HE, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1565-72. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.227629.
  113. Peyster E, Chen J, Feldman HI, Go AS, Gupta J, Mitra N, et al. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens*. 2017;30(4):400-408. doi: 10.1093/ajh/hpw164.
  114. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J*. 2012;53(2):258-61. doi: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
  115. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21694. doi: 10.1097/MD.00000000000021694.
  116. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu Rev Med*. 2013;64:233-47. doi: 10.1146/annurev-med-042711-135929.
  117. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(1):14-19. doi: 10.1097/MNH.0000000000000286.
  118. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8. doi: 10.1038/jhh.2010.95.
  119. de Faria AP, Demacq C, Figueiredo VN, Moraes CH, Santos RC, Sabbatini AR, et al. Hypoadiponectinemia and aldosterone excess are associated with lack of blood pressure control in subjects with resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(12):1067-72. doi: 10.1038/hr.2013.92.
  120. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Gordo WM, Modolo RG, Pinho C, et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(6):388-92. doi: 10.1038/jhh.2013.118.
  121. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:403-411. doi: 10.2147/VHRM.S138599.
  122. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia*. 2004;47(11):1936-9. doi: 10.1007/s00125-004-1542-0.
  123. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020:hpa137. doi: 10.1093/ajh/hpaa137. Epub ahead of print.
  124. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1773-81. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64454-9.
  125. Suzuki J, Iwai M, Mogi M, Oshita A, Yoshii T, Higaki J, et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflam-

- mation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(4):917-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
126. Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, Yamamoto N, Zdanovich E, Rehman A, et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension.* 2012;59(2):324-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181123.
127. Caprio M, Newfell BG, la Sala A, Baur W, Fabbri A, Rosano G, et al. Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion. *Circ Res.* 2008;102(11):1359-67. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.108.174235.
128. Thum T, Schmitter K, Fleissner F, Wiebking V, Dietrich B, Widder JD, et al. Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J.* 2011;32(10):1275-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehq254.
129. Wu VC, Lo SC, Chen YL, Huang PH, Tsai CT, Liang CJ, et al. Endothelial progenitor cells in primary aldosteronism: a biomarker of severity for aldosterone vasculopathy and prognosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3175-83. doi: 10.1210/jc.2011-1135.

#### Информация об авторах

**Литвинова Марина Сергеевна**, аспирант кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2904-0914, e-mail: Litvinova.m.803@mail.ru.

**Хаишева Лариса Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Шлык Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.

#### Information about the authors

**Marina S. Litvinova**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2904-0914, e-mail: Litvinova.m.803@mail.ru.

**Larisa A. Khaisheva**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Sergey V. Shlyk**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-3070-8424, e-mail: sshlyk@mail.ru.