

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.4

Модификация суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа

Д. О. Драгунов, А. В. Соколова,
Г. П. Арутюнов, Т. В. Латышев
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:
Драгунов Дмитрий Олегович,
ФГБОУ ВО
«РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России,
ул. Павловская, д. 25, корп. 13, Москва,
Россия, 113093.
E-mail: tamops2211@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
15.04.19 и принята к печати 17.06.19.*

Резюме

Цель исследования — оценить влияние комбинаций препаратов азилсартана медоксомила / хлорталидона (Аз-М/Хл) и периндоприла аргинина / индапамида (Пр/Ин) на способность модифицировать суточный профиль артериального давления (АД) и уровень индекса аугментации (ИА) в аорте у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) 2-й степени, профилем АД “non-dipper” или “night-peaker” и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** В исследование был включен 51 пациент (25 пациентов в группе, получавших Аз-М/Хл, и 26 пациентов в группе, получавших Пр/Ин) с ГБ 2-й степени, неблагоприятным профилем АД “non-dipper” или “night-peaker”, СД 2-го типа в стадии компенсации, находившиеся на стабильной, но неэффективной антигипертензивной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование. Средний возраст пациентов составил $73 \pm 11,7$ года. Группы не отличались по основным клиническим характеристикам. Уровень потребления соли определяли с помощью опросника “Charlton: SaltScreener”. Суточное мониторирование АД определялось с помощью монитора АД BPLab® («Петр Телегин», Россия) с программным обеспечением Vasotens («Петр Телегин», Россия), позволяющим анализировать параметры центральной гемодинамики. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 и программную среду R с использованием пакетов readxl, psych, ggplot2, ggpubr, gridExtra. **Результаты.** Более 6 г соли в сутки употребляло 27 (53 %) пациентов: в группе Аз-М/Хл 14 (56 %) пациентов, в группе Пр/Ин 13 (50 %) пациентов. Среднее дневное АД в среднем в группе Аз-М/Хл $161,2/102 \pm 8,77/9,31$ мм рт. ст., в группе Пр/Ин $158,3/96,7 \pm 10,4/7,21$ мм рт. ст. ($p > 0,05$); среднесуточное систолическое АД (САД) $161,2/102,0 \pm 8,8/9,3$ и $158,3/96,7 \pm 10,4/7,2$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$); индекс аугментации в аорте — $4,88 \pm 15,9$ и $2,7 \pm 10,9$ % соответственно ($p > 0,05$). Суточный профиль АД “non-dipper” на момент рандомизации выявлен у 86,3 % ($n = 44$) пациентов, профиль “night-peaker” — у 13,7 % ($n = 7$) пациентов. На момент окончания исследования: целевого уровня АД достигли все пациенты; среднесуточное САД в группе Аз-М/Хл $130,2 \pm 8,8$ мм рт. ст., в группе Пр/Ин $139,9 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($W = 140$, $p\text{-value} = 0,000497$); более значимое снижение артериальной жесткости выявлено у пациентов, получавших Аз-М/Хл; в группе Аз-М/Хл изменили профиль АД

на “dipper” 18 (72 %) пациентов, в группе Пр/Ин — только 5 (19 %) пациентов. **Заключение.** Комбинация азилсартана медоксомила/хлорталидона продемонстрировала более значимое по сравнению с комбинацией периндоприла аргинина/индапамида: (1) снижение среднего АД за сутки; (2) влияние на модификацию суточного профиля АД; (3) изменение ИА в аорте.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный профиль артериального давления, центральная гемодинамика, индекс аугментации, комбинированная антигипертензивная терапия

Для цитирования: Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П., Латышев Т. В. Модификация суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):307–318. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-307-318

Modification of the daily blood pressure profile in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus

D. O. Dragunov, A. V. Sokolova,
G. P. Arutyunov, T. V. Latyshev
Pirogov Russian National Research Medical University
(RNRMU), Moscow, Russia

Corresponding author:

Dmitriy O. Dragunov,
Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU),
25–13 Pavlovskaya str., Moscow,
113093 Russia.
E-mail: tamops2211@gmail.com

Received 15 April 2019;
accepted 25 June 2019.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of combinations azilsartan medoxomil / chlorthalidone (Az-M/Chl) vs. perindopril / indapamide (Pr / Yn) regarding the modification of the daily blood pressure profile (BP) and augmentation index level in hypertensive patients (hypertension 2nd degree, HTN), the blood pressure profile “non-dipper” or “night-peaker” and type 2 diabetes mellitus (DM). **Design and methods.** The study included 51 HTN (mean age $73 \pm 11,7$ years) patients (25 patients in the group Az-M / Chl and 26 patients in the group Pr / Yn, the groups were comparable by the main clinical parameters) with blood pressure profile “non-dipper” or “night-peaker”, DM (compensation stage). All patients have been receiving stable but ineffective antihypertensive therapy for at least 3 months before inclusion. The level of salt consumption was defined by the questionnaire “Charlton: SaltScreener”. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) was performed using BPLab® device (software Vasotens, Russia) which enables analysis of central hemodynamics. Statistica 10.0 software and software R using readxl, psych, ggplot2, ggpubr, gridExtra packages were used for statistical data processing. **Results.** Twenty-seven (53 %) patients reported consumption of more than 6 g of salt per day: 14 (56 %) patients in the Az-M / Chl group, and 13 (50 %) patients in the Pr / Yn group. Mean daily BP was $161,2 / 102 \pm 8,77 / 9,31$ mm Hg in the Az-M / Chl group, and $158,3 / 96,7 \pm 10,4 / 7,21$ mm Hg in the group Pr / In ($p > 0,05$); mean daily systolic BP (MAP) was $161,2/102,0 \pm 8,8 / 9,3$ mm Hg and $158,3 / 96,7 \pm 10,4 / 7,2$ mm Hg, respectively ($p > 0,05$); aortic augmentation index — $4,88 \pm 15,9\%$ and $2,7 \pm 10,9\%$, respectively ($p > 0,05$). At randomization (baseline), the non-dipping BP profile was found in 86,3 % ($n = 44$) patients, and the night-peaker profile — in 13,7 % ($n = 7$) patients. At the final visit, all patients achieved target BP level; mean daily systolic BP was $130,2 \pm 8,8$ and $139,9 \pm 8,2$ mm Hg in the Az-M/Chl and Pr / In groups, respectively ($W = 140$, $p\text{-value} = 0.000497$). The Az-M / Chl group demonstrated a more significant reduction in arterial stiffness. In addition, in the AZ-M / Chl group, 18 (72 %) patients showed change to a dipping BP profile, while only 5 (19 %) patients demonstrated the change in the Pr / Yin group. **Conclusion.** The combination of azilsartan medoxomil/chlorthalidone showed a

more significant compared with the combination of perindopril/indapamide: (1) a decrease in mean blood pressure per day; (2) the effect on the modification of the daily profile of blood pressure; (3) alteration of GI in aorta.

Key words: hypertension, daily blood pressure profile, central hemodynamics, augmentation index, combined antihypertensive therapy

For citation: Dragunov DO, Sokolova AV, Arutyunov GP, Latyshev TV. Modification of the daily blood pressure profile in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):307–318. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-307-318

Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день является существенной проблемой мирового здравоохранения [1]. Известно, что независимыми факторами сердечно-сосудистых событий и смертности являются повышение ночного артериального давления (АД) [2], изменение индекса аугментации (ИА) в аорте [3]. Также стоит отметить, что неблагоприятный профиль АД (“non-dipper”, “night-peaker”) ассоциирован с дополнительным риском поражения органов-мишеней и, в частности, снижением функции почек [4].

На сегодняшний день существует целый ряд стратегий, целью которых является модификация суточного профиля АД (достижение благоприятного профиля АД “dipper”), контроль уровня потребления натрия, применение диуретиков и так далее [5–7]. Одной из таких стратегий является модификация суточного профиля АД путем воздействия на почечные рецепторы ангиотензина II 1-го типа с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). В ряде исследований была продемонстрирована значительная способность азилсартана к снижению уровня АД [8]. W. C. Cushman и соавторы (2012) продемонстрировали наибольший антигипертензивный эффект при применении комбинации азилсартана медоксомила / хлорталидона (Аз-М/Хл) с фиксированной дозой по сравнению с максимальной одобренной дозой олмесартана медоксомила / гидрохлортиазида (Ол-М/Гх) [9]: систолическое АД (САД) в течение 24 часов снизилось на $33,9 \pm 0,8$ мм рт. ст. при применении Аз-М/Хл 40/25 мг, на $36,3 \pm 0,8$ при применении Аз-М/Хл 80/25 мг и только на $27,5 \pm 0,8$ мм рт. ст. при применении Ол-М/Гх 40/25 мг. Сравнение Аз-М с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — рамиприлом (выбран как «эталонный» антигипертензивный препарат [10, 11] — также демонстрирует превосходство антигипертензивного эффекта Аз-М у пациентов с АГ. Так, данные проспективного обсервационного регистра EARLY [12], включающего 3849 пациентов с эссенциальной АГ, показывают эффективность антигипертензивной терапии Аз-М по сравнению с несколькими ИАПФ (рамиприлом, эналаприлом, лизиноприлом, каптоприлом, периндоприлом и другими). Ключевым показателем эф-

фективности стало снижение как САД, так и диастолического АД (ДАД): достижение целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) отмечалось чаще в группе Аз-М (61,1%) по сравнению с группой ИАПФ (56,4%; $p < 0,05$; отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,42).

Известно, что АГ часто сопряжена с наличием сахарного диабета (СД): более чем у половины больных одновременно регистрируются СД и АГ [13], такое сочетание повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Таким образом, у этой категории пациентов особое значение имеет достаточная эффективность снижения АД. W. B. White и соавторы (2016) показали более выраженный антигипертензивный эффект Аз-М (более эффективно снижал САД) по сравнению с другими БРА (Ол-М, валсартан) у лиц с АГ как с преддиабетом, так и СД 2-го типа [14]. Комбинация БРА Аз-М с хлорталидоном (Аз-М/Хл) в клинических исследованиях также оказалась более эффективна в отношении снижения АД в сравнении с комбинацией БРА (Ол-М, Аз-М) с гидрохлортиазидом [9, 15].

Однако ранее не проводилось прямого сравнения эффективности модификации суточного профиля АД и показателей центральной гемодинамики (ИА в аорте) двух комбинаций периндоприла аргинина / индапамида (Пр/Ин) и азилсартана медоксомила / хлорталидона (Аз-М/Хл) у пациентов с СД и профилем АД “non-dipper” или “night-peaker”. С учетом длительного периода полувыведения тиазидоподобных диуретиков и выраженного влияния на натрийурез сравнительная оценка их эффективности у пациентов с избыточным потреблением соли представляет большой клинический интерес.

Таким образом, **целью** нашего исследования стало оценить влияние комбинаций препаратов Аз-М/Хл и Пр/Ин на способность модифицировать суточный профиль АД и уровень ИА в аорте у пациентов с ГБ 2-й степени, профилем АД “non-dipper” или “night-peaker” и СД 2-го типа.

Материалы и методы

Согласно критериям включения (табл. 1) в исследование были включены женщины в возрасте

от 55 лет и старше, мужчины от 60 лет и старше с ГБ 2-й степени, неблагоприятным профилем АД (“non-dipper” или “night-peaker”), СД 2-го типа в стадии компенсации, находившиеся на стабильной, но неэффективной антигипертензивной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование. Антигипертензивная терапия могла включать монотерапию или комбинированную (свободная или фиксированная комбинация) терапию любым из рекомендованных групп препаратов: ИАПФ, БРА, диуретик, бета-блокатор, блокатор медленных кальциевых каналов.

Дизайн исследования

Было проведено клиническое исследование IV фазы — открытое рандомизированное сравнительное исследование комбинаций Пр/Ин и Аз-М/Хл по оценке влияния на модификацию суточного профиля АД и ИА в аорте у пациентов с ГБ 2-й степени, суточным профилем АД “non-dipper” или “night-peaker”, СД 2-го типа в параллельных группах на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 6 Департамента здравоохранения города Москвы», Филиал 2.

Настоящее исследование было одобрено этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиниче-

ская больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы».

Все участники исследования подписали форму информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

В исследование были включены пациенты, состоявшие в регистре «Ведение хронических больных с множественными заболеваниями». Регистр на момент проведения исследования включал 970 пациентов.

Исследование включало в себя следующие периоды (рис. 1):

1. Скрининг — оценка соответствия критериям включения/исключения;

2. Период рандомизации — методом случайных чисел пациенты были распределены на 2 группы лечения:

1) оригинальной комбинацией периндоприла аргинина 5 мг / индапамида 1,25 мг (Пр/Ин) с последующей титрацией при недостижении целевого уровня АД до дозы периндоприла аргинина 10 мг / индапамида 2,5 мг;

2) оригинальной комбинацией азилсартана медоксомила 40 мг/хлорталидона 12,5 мг

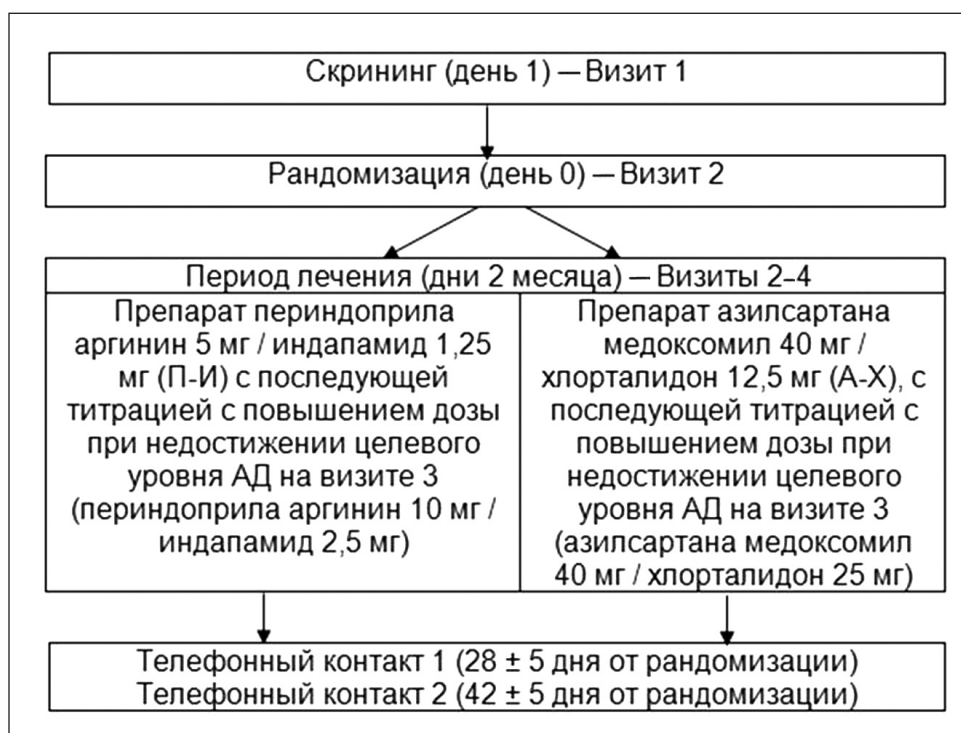
Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/НЕ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Критерии включения	Критерии не включения
1. Женщины в возрасте от 55 лет и старше, мужчины от 60 лет и старше 2. Наличие установленного диагноза ГБ 3. Наличие установленного диагноза СД 4. Суточный профиль АД “non-dipper” или “night-peaker” 5. Уровень «офисного» САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст. 6. Стабильная терапия в течение 3 месяцев до включения в исследование 7. Уровень гликированного гемоглобина менее 7,0% 8. Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании	1. Маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, низкая приверженность терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам, недееспособность 2. Любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания: пациенты, перенесшие в последние 3 месяца инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство, а также имеющие анемию, декомпенсацию СД, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, тяжелые нарушения ритма сердца, желудочно-кишечные заболевания, влияющие на абсорбцию, заболевания печени, заболевания поджелудочной железы, сильные аллергические реакции, заболевания соединительной ткани и другое 3. Гиперчувствительность к компонентам периндоприла аргинина, индапамида, азилсартана медоксомила, хлорталидона 4. Суточный профиль АД “dipper” 5. СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м ² (вычисленная по формуле CKD-EPI) 6. Уровень альбуминурии ≥ 300 ммоль/л 7. Вторичная АГ 8. Злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами 9. Запланированное хирургическое вмешательство на коронарных артериях (например, имплантация стента или аортокоронарное шунтирование), либо какое-нибудь некардиологическое серьезное хирургическое вмешательство

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 1. Графическая схема дизайна исследования



Примечание: АД — артериальное давление.

(Аз-М/Хл), с последующей титрацией при недостижении целевого уровня АД до дозы азилсартана медоксомила 40 мг / хлорталидона 25 мг.

3. Период открытого лечения — длительность 2 месяца.

Описание процедур на каждом визите:

Визит в центр 1. Скрининг (день 1). Получение письменного информированного согласия. Получение исходной информации о пациенте (демографические данные, медицинский анамнез). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Оценка соответствия критериям включения. Установка суточного монитора АД (СМАД) в случае соответствия критериям включения.

Визит в центр 2. Рандомизация (день 0). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Определение уровня потребления соли по опроснику. Проведение стандартных методов обследования: электрокардиография в 12 отведениях, забор крови для биохимического анализа. Определение альбуминурии. Снятие СМАД и оценка результатов. Оценка соответствия критериям включения. Назначение и учет исследуемого препарата в случае соответствия критериям включения. Даны рекомендации по ведению дневника самоконтроля АД (СКАД).

Визит в центр 3 (14 ± 7 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений. Оценка

эффективности терапии по результатам СКАД, в случае недостижения целевых уровней АД в обеих группах производилась титрация препаратов с повышением дозы. Назначение и учет исследуемого препарата. Даны рекомендации по ведению дневника СКАД.

Телефонный контакт 1 (28 ± 5 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Контроль приема лекарственного препарата, уровня АД, в случае отсутствия контроля (недостижение целевых значений АД) пациент приглашался в центр, исключался из исследования, проводилась коррекция антигипертензивной терапии. Оценка нежелательных явлений на фоне терапии.

Телефонный контакт 2 (42 ± 5 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Контроль приема лекарственного препарата, уровня АД. Оценка нежелательных явлений на фоне терапии.

Визит в центр 4. Заключительный визит (60 ± 10 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений. Оценка терапии. Учет исследуемого препарата. Установка СМАД с последующим визитом в центр на следующий день с целью снятия СМАД.

Конечные точки:

Первичная — модификация профиля АД с переходом от “non-dipper” или “night-peaker” на “dipper”.

Вторичная — процентное снижение ИА в аорте.

Уровень потребления соли определяли с помощью опросника “Charlton: SaltScreener” [16]. Опросник позволяет оценить уровень потребления соли с учетом обычной повседневной пищевой привычки. Был проведен подсчет баллов, полученных по результатам опросника. Количество баллов в опроснике зависит от содержания Na^+ в одном индексе пищи на категорию и частоту потребления [16]. Полученный результат (количество набранных баллов) позволяет классифицировать пациентов в соответствии с уровнем потребления соли выше или ниже максимального рекомендуемого потребления 6 г соли в сутки.

Измерение офисного АД проводилось с использованием одобренного, проверенного и калиброванного осциллирующего измерительного устройства АД (Omron, Япония). Измерения проводились в положении сидя, трижды с интервалами 1–2 минуты после 5-минутного отдыха пациента, и вычислялось среднее арифметическое 3 измерений.

СМАД определялось с помощью монитора АД BPLab® («Петр Телегин», Россия) с программным обеспечением Vasotens («Петр Телегин», Россия), позволяющим анализировать параметры центральной гемодинамики. Были оценены следующие параметры: суточный профиль АД, среднесуточное АД, САД, ДАД, среднее дневное АД, среднее ночное АД, пульсовое АД, ИА в аорте.

Биохимические анализы, проведенные во время скрининга, включали следующие показатели: глюкоза в плазме натощак, общий холестерин в сыворотке крови, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, креатинин, С-реактивный белок, клинический анализ крови и общий анализ мочи (включая альбуминурию и микроскопию осадка мочи).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в соответствии с клиническими практическими рекомендациями KDIGO [17].

Статистика

Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 и программную среду R с использованием пакетов `readxl`, `psych`, `ggplot2`, `ggpubr`, `gridExtra`. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При изложении результатов пользовались методами непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме: среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (S) (если при

построении гистограмм распределения и `qqplot` вид распределения данных был ближе к унимодальному с умеренными отклонениями асимметрии) или медиана, 25-й и 75-й процентили (при явной асимметричности или бимодальности распределения). Различия между переменными проверялись с помощью критерия Вилкоксона. Если данные были представлены в номинальной шкале, различия изучались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для изучения риска и/или шанса возникновения события строились таблицы сопряженности 2×2 и рассчитывались критерии относительного риска (RR) и ОШ (OR). Для проверки взаимосвязи между переменными рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

В исследование было включено 68 пациентов, соответствовавших критериям включения, однако в дальнейшем несколько человек отказались участвовать в исследовании по разным причинам. Окончательно в исследовании приняло участие 56 человек, которые были распределены в группы, получавшие Аз-М/Хл (28 пациентов) и Пр/Ин (28 пациентов). На 14-й день титрация дозы препарата потребовалась в группе Аз-М/Хл у 14 % ($n = 4$) пациентов, а в группе Пр/Ин — у 29 % ($n = 8$) пациентов ($\chi^2 = 0,955$, степени свободы $df = 1$, $p = 0,33$). Из-за недостаточного контроля АД в группе Аз-М/Хл выбыли 3 пациента, из группы Пр/Ин — 2 пациента ($p = 0,66$). Таким образом, в окончательный анализ включен 51 пациент (25 пациентов в группе Аз-М/Хл и 26 пациентов в группе Пр/Ин).

Средний возраст пациентов составил $73 \pm 11,7$ года. Женщин, включенных в исследование, было в 2 раза больше, чем мужчин (60,6 % против 39,4 %). Группы не отличались по основным клиническим характеристикам (табл. 2). СКФ в среднем в исследуемой группе составила $62,1 \pm 12,6$ мл/мин/1,73 м² (31,6–91,5 мл/мин/1,73 м²). Индекс массы тела в среднем составил $31,38 \pm 6,14$ кг/м², при этом по уровню ожирения было следующее распределение:

- у 4 (7,8 %) пациентов не выявлено признаков ожирения: в группе Аз-М/Хл 1 (4 %) пациент, в группе Пр/Ин 3 (11,5 %) пациента;
- избыточная масса выявлена у 14 (27,5 %) пациентов, в группе Аз-М/Хл — у 4 (16 %) пациентов, в группе Пр/Ин — у 10 (38,5 %) пациентов;
- ожирение 1-й степени выявлено у 9 (17,6 %) пациентов, в группе Аз-М/Хл — у 6 (24 %) пациентов, в группе Пр/Ин — у 3 (11,5 %) пациентов;

Таблица 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	Группа пациентов, получавших Аз-М/Хл	Группа пациентов, получавших Пр/Ин	Значение p
Возраст, годы	72,12 ± 7,65	75,6 ± 6,52	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	32,8 ± 6,4	29,8 ± 5,6	p > 0,05
ОТ, см	105,5 ± 15,01	108 ± 13,8	p > 0,05
ХС, ммоль/л	5,3 ± 1,47	5,37 ± 1,2	p > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 1,22	3,2 ± 1,2	p > 0,05
ТГ, ммоль/л	2,06 ± 1,1	1,91 ± 1,5	p > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	85,12 ± 10,5	93,6 ± 26,9	p > 0,05
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	66,7 ± 11,4	58,17 ± 12,5	p > 0,05
СРБ, мг/л	14,7 ± 8,56	12,78 ± 9,8	p > 0,05
Уровень потребляемой соли, баллы	25,8 ± 6,96	27,1 ± 10,5	p > 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ (СКД-ЕП) — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕП; СРБ — С-реактивный белок.

■ ожирение 2-й степени выявлено у 6 (11,8%) пациентов только в группе Аз-М/Хл;

■ ожирение 3-й степени диагностировано у 3 (5,9%) пациентов: в группе Аз-М/Хл у 1 (4%) пациента, в группе Пр/Ин у 2 (7,7%) пациентов;

■ абдоминальное ожирение диагностировано у 23 (45%) пациентов, в группе Аз-М/Хл — у 12 (48%) пациентов, в группе Пр/Ин — у 11 (42%) пациентов.

По данным листа уточненных диагнозов в анамнезе стабильная стенокардия имела место у 25 (49%) пациентов (в группе Аз-М/Хл у 13 (52%) пациентов, в группе Пр/Ин у 12 (46,1%) пациентов), постинфарктный кардиосклероз — у 14 (27,4%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 9 (36%) пациентов, в группе Пр/Ин — у 5 (19,2%) пациентов), острое нарушение мозгового кровообращения — у 6 (11,7%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 3 (12%) пациентов, в группе Пр/Ин — у 3 (11,5%) пациентов), бронхиальная астма — у 3 (5,8%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 1 (4%) пациента, в группе Пр/Ин — у 2 (7,7%) пациентов), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий — у 2 (3,9%) пациентов только в группе Пр/Ин, постоянная форма — у 4 (7,8%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 1 (4%) пациента, в группе Пр/Ин — у 3 (11,5%) пациентов).

Изучение уровня потребляемой соли

В среднем количество набранных баллов по опроснику в исследуемой группе составило 26,4 ± 8,73 (минимально 14 баллов, максимально 54 балла), в группе Аз-М/Хл средний балл составил 25,8 ± 6,96, в группе Пр/Ин — 27,1 ± 10,5 (p > 0,05). Таким образом, более 6 г соли в сутки употребляло 27 (53%) пациентов: в группе Аз-М/Хл 14 (56%)

пациентов, в группе Пр/Ин 13 (50%) пациентов. Согласно протоколу исследования, коррективка уровня потребления соли не проводилась, на протяжении исследования все пациенты не изменяли свой пищевой рацион.

Наблюдались следующие показатели уровней АД и ИА по результатам СМАД до назначения лечения:

■ уровни среднего дневного САД в группах составили в среднем в группе Аз-М/Хл 161,2 ± 8,77 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 158,3 ± 10,4 мм рт. ст. (p > 0,05); уровни среднего дневного ДАД составили в среднем 102 ± 9,31 и 96,7 ± 7,21 мм рт. ст. соответственно (p < 0,05);

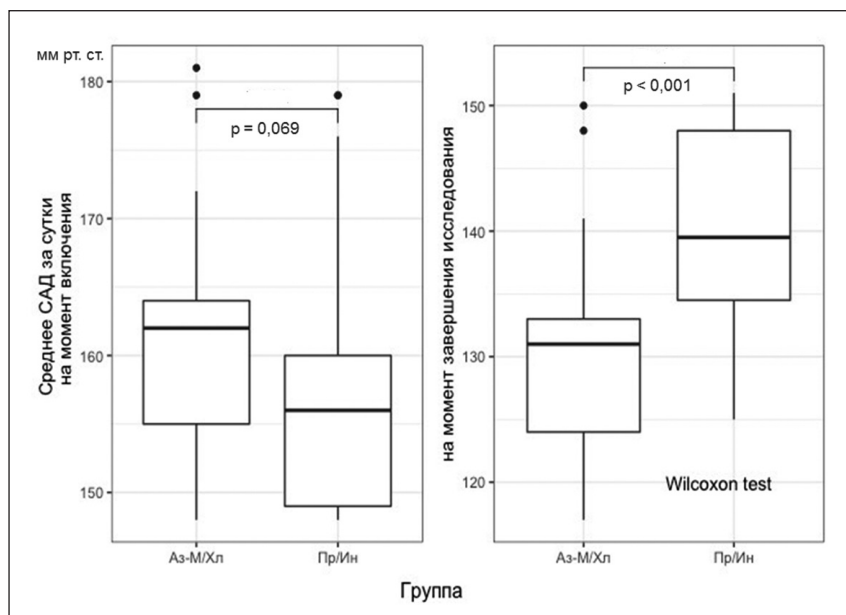
■ среднее ночное САД составило в среднем в группе Аз-М/Хл 155,2 ± 8,77 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 152,3 ± 10,40 мм рт. ст. (p > 0,05); среднее ночное ДАД — 101 ± 9,31 и 95,73 ± 7,2 мм рт. ст. соответственно (p < 0,05);

■ среднее пульсовое АД составило в среднем в группе Аз-М/Хл 65 ± 9,3 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 59,73 ± 7,2 мм рт. ст. (p > 0,05);

■ среднесуточное САД составило в среднем в группе Аз-М/Хл 161,2 ± 8,8 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 158,3 ± 10,4 мм рт. ст. (W = 421,5, p = 0,069) (рис. 2); среднесуточное ДАД — 102,0 ± 9,3 и 96,7 ± 7,2 мм рт. ст. соответственно (W = 435,5, p = 0,037);

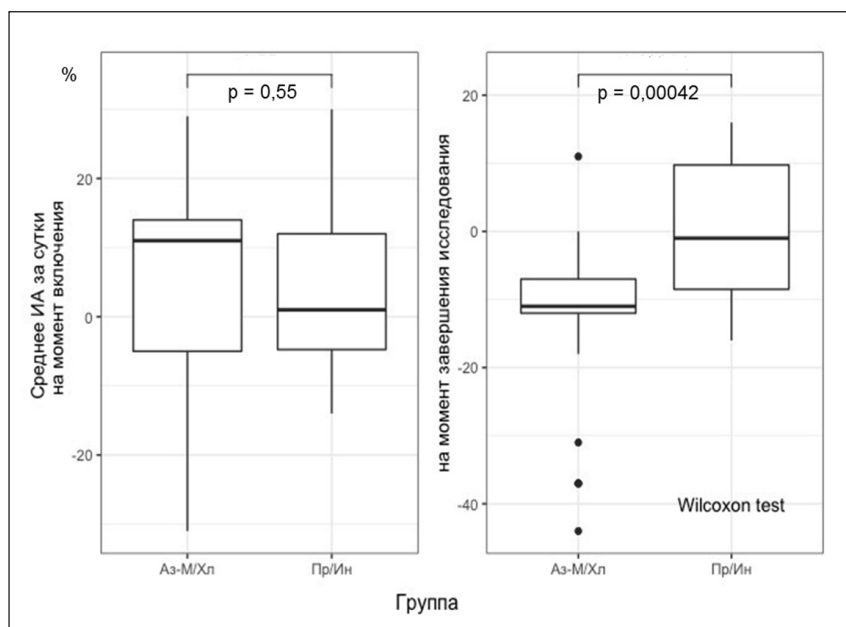
■ среднее значение ИА, приведенное к числу сердечных сокращений (ЧСС) = 75 уд/мин, составило в среднем в группе Аз-М/Хл 11 [–5,0; 14] в группе Пр/Ин — 1 [–4,8; 12] (p > 0,05) (рис. 3). Выявлена корреляция между уровнем потребления соли и сосудистой жесткостью, r = 0,38, p = 0,048 (рис. 4);

Рисунок 2. Среднесуточное систолическое артериальное давление в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) на момент включения и после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; САД — систолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Среднее значение индекса аугментации в аорте в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) на момент включения и после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; ИА — индекс аугментации.

■ суточный профиль АД “non-dipper” выявлен у 86,3% ($n = 44$) из включенных в окончательный анализ пациентов (21 пациент в группе Аз-М/Хл и 23 пациента в группе Пр/Ин), тогда как профиль “night-peaker” — только у 13,7% ($n = 7$) пациентов (4 пациента в группе Аз-М/Хл и 3 пациента в группе Пр/Ин).

Изучение уровня АД и ИА по результатам СМАД на момент окончания позволило выявить:

1) достижение целевого уровня АД в группах лечения, а именно снижение как среднего дневного САД ($130,2 \pm 8,77$ и $135,2 \pm 8,2$ мм рт. ст. в группах Аз-М/Хл и Пр/Ин соответственно, $p < 0,05$) и ДАД ($83,32 \pm 6,2$ и $84,84 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$), так и среднего ночного САД ($124,2 \pm 8,8$ и $133,9 \pm 8,2$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$) и ДАД ($82,32 \pm 6,2$ и $82,84 \pm 7,3$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$), и среднего пульсового АД ($49,0 \pm 8,1$ мм рт. ст. и $48,73 \pm 7,2$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$);

2) среднесуточное САД составило в среднем $130,2 \pm 8,8$ и $139,9 \pm 8,2$ мм рт. ст. в группах Аз-М/Хл и Пр/Ин соответственно ($W = 140$, $p = 0,0005$) (рис. 2); среднесуточное ДАД — $83,3 \pm 6,2$ и $84,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно ($W = 279$, $p = 0,389$);

3) более значимое снижение артериальной жесткости выявлено у пациентов, получавших Аз-М/Хл, ИА, приведенный к ЧСС = 75 уд/мин, в среднем составил -11 [$-12,0$; $-7,0$] в сравнении с группой, получавшей Пр/Ин -1 [$-8,5$; $9,8$], ($p < 0,05$) (рис. 3).

Была утрачена взаимосвязь между уровнем потребления соли и сосудистой жесткостью ($r = 0,28$, $p = 0,14$) (рис. 4);

4) модификацию суточного профиля АД в группах лечения (рис. 5).

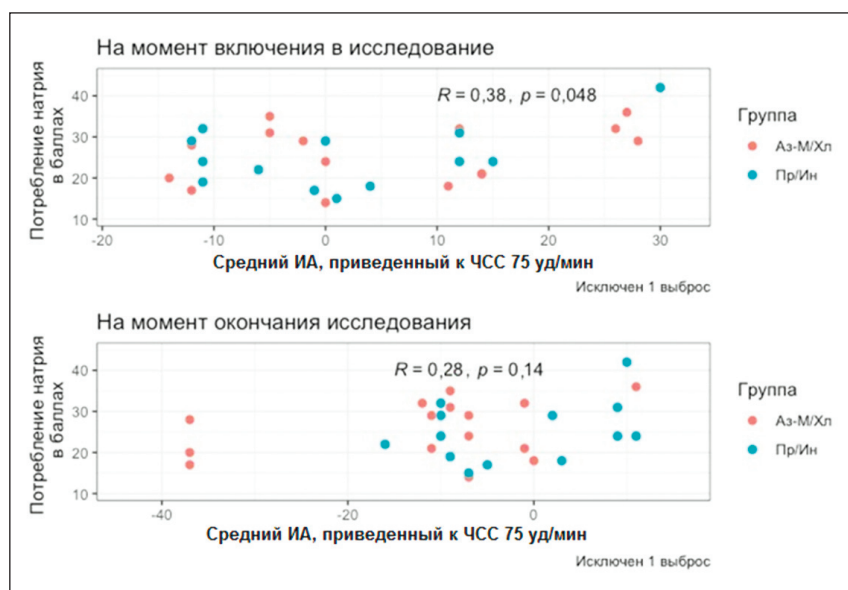
Комбинация Аз-М/Хл показала большую эффективность в отношении модификации суточного профиля АД на благоприятный вариант “dipper”: из 25 пациентов с неблагоприятным профилем АД на момент включения (“non-dipper”/“night-peaker”) в группе Аз-М/Хл 18 (72%) пациентов изменили профиль АД на благоприятный (“dipper”), тогда как в группе Пр/Ин (26 пациентов на момент включения) такие изменения отмечены только у 5 (19%) участников.

Установлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 13,046$; $p < 0,05$) по отношению к пациентам с профилем АД “dipper”, “non-dipper”, ОР составил 3,505 (1,557; 7,890). ОШ в группе Аз-М/Хл составил 11,5 (95% ДИ = 2,8; 47,2) по отношению к тому, что профиль “non-dipper” изменится на “dipper”. Число больных, которых необходимо лечить (NNT) комбинацией Аз-М/Хл для изменения профиля АД, составило 1,8 пациента (чувствительность (Se) 76,2%, специфичность (Sp) 78,3%).

Обсуждение

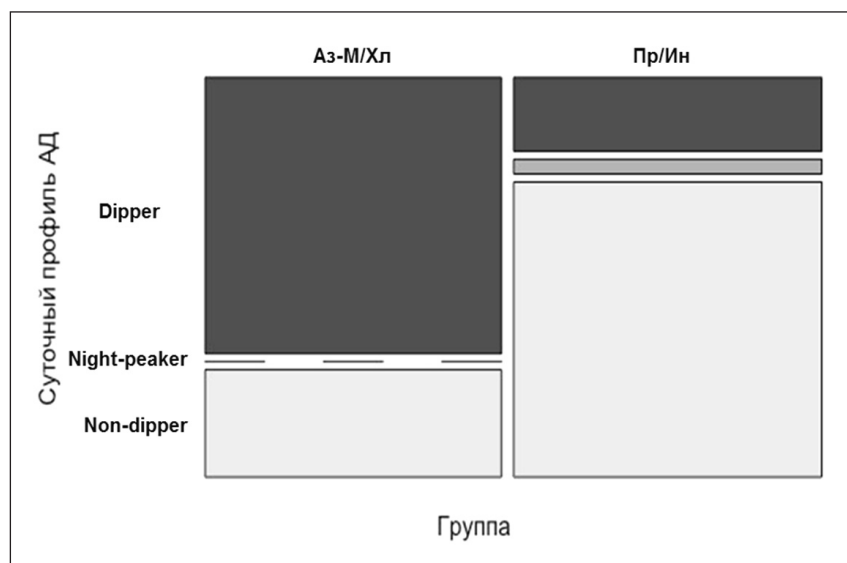
На сегодняшний день представляется достаточно сложной проблемой видоизменение профиля АД у пациентов с ГБ и СД 2-го типа на более благопри-

Рисунок 4. Взаимосвязь уровня потребления соли и индекса аугментации в аорте в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) на момент включения и после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; ИА — индекс аугментации; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рисунок 5. Модификация суточного профиля артериального давления в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; АД — артериальное давление.

ятный. В этом контексте сравнение комбинаций с тиазидоподобными диуретиками представляет большой интерес. В многочисленных исследованиях показано, что при лечении тиазидными диуретиками САД снижается в среднем на 10–20 мм рт. ст., а ДАД — на 5–15 мм рт. ст. Гидрохлоротиазид и хлорталидон оказывают длительное натрийуретическое и диуретическое действие. Продолжительность антигипертензивного действия этих тиазидных диуретиков превышает длительность их диуретического эффекта, поэтому они способны эффективно контролировать уровень АД на протяжении 24 часов в сутки [18]. Наши данные демонстрируют достижение целевых значений АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) у всех пациентов, находившихся на комбинированной терапии Аз-М/Хл и Пр/Ин.

Избыточное потребление соли способствует повышению АД: увеличенная концентрация ангиотензина II в почках приводит к изменению местной гемодинамики, ухудшению функций нефронов и в дальнейшем — к структурным изменениям в клубочковом аппарате [19, 20], возникновению воспаления в этой зоне и нарушению реабсорбции натрия [21]. Ангиотензин II является одним из самых мощных факторов, способствующих задержке натрия в организме, через усиление реабсорбции натрия в почечных канальцах, что также способствует изменению параметров центральной гемодинамики, поскольку ретенция натрия в постдиуретический период приводит к его отложению в стенках сосудов и повышению жесткости последних [22]. Таким образом, наиболее значимыми в формировании

неблагоприятного профиля АД являются функция почек и уровень потребляемого натрия пациентом [23]. В нашем исследовании на высокосолевого диете находилось 53 % пациента, и применение комбинации Аз-М/Хл привело к более значимому изменению ИА в аорте ($-12,96 \pm 13,7\%$ в группе Аз-М/Хл против $0,42 \pm 9,6\%$ в группе Пр/Ин, $p < 0,05$), что в свою очередь привело к снижению артериальной жесткости вне зависимости от уровня потребления соли. По-видимому, это связано с синергизмом влияния как на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, так и на реабсорбцию натрия. То есть у данной группы пациентов эффективность применения Аз-М/Хл связана с более эффективным влиянием на натриевый обмен, что соотносится с данными, представленными М. Fukuda в 2004 году [24], который продемонстрировал связь между дневным натрийурезом, фильтрационной функцией почек и суточным профилем АД. Из-за нарушения этого механизма происходит недостаточная экскреция натрия в дневные часы, что приводит к повышению ночного уровня АД. Ранее в исследованиях было показано, что снижение уровня потребления натрия приводит и к изменению профиля АД [5], также эффективны в этом отношении были диуретики [6]. Следующим шагом в попытке изменения профиля АД на более благоприятный стало воздействие на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, так как именно эти рецепторы стимулируют натрий-водородные рецепторы в проксимальных канальцах почек. В исследовании М. Fukuda (2008) была продемонстрирована эффективность олмесартана в мо-

дификации профиля АД у пациентов с хронической болезнью почек и неблагоприятным профилем АД [7]. Основным эффектом, к которому привело воздействие на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, было увеличение дневного натрийуреза по сравнению с ночным на фоне приема препарата. В небольшом исследовании, проведенном Р. К. Jacobsen (2006), у пациентов с СД изучалась возможность модификации профиля АД на “dipper” с помощью ИАПФ или БРА [25]. В исследовании не было получено положительных результатов в отношении именно модификации профиля АД, однако средний уровень АД снизился в обеих группах. Мы предположили, что неудача данного исследования может быть связана с недостаточным воздействием именно на натрийуретический механизм формирования неблагоприятного профиля АД. В связи с этим применяли сразу комбинацию диуретических препаратов и двух препаратов с различными механизмами, вовлекающими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В качестве препарата, воздействующего на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, был выбран Аз-М, так как в экспериментальных исследованиях он продемонстрировал значимое воздействие как на натрийурез, так и на суточный профиль АД [26, 27]. Данная тактика оказалась эффективной. Группа, получавшая комбинацию Аз-М/Хл, продемонстрировала более выраженный антигипертензивный эффект: не только статистически значимое снижение среднего САД в течение суток, но и модификацию суточного профиля АД на благоприятный вариант — “dipper”: в группе Аз-М/Хл у 72% пациентов против 19% в группе Пр/Ин.

Полученные результаты представляются достаточно важными, поскольку ряд исследований показал, что даже небольшие изменения АД приведут к линейному снижению заболеваемости и смертности [28].

Ограничения исследования

Уровень потребления соли в исследовании оценивался по опроснику “Charlton: Salt Screener”, заполняемому самим пациентом. Исследование выполнялось на пациентах, проживающих в одном регионе. Продолжительность исследования составила 2 месяца.

Заключение

Впервые выполнено прямое сравнение двух комбинаций, включающих разные тиазидоподобные диуретики.

Комбинация азилсартана медоксомила / хлорталидона продемонстрировала более выраженные

эффекты по сравнению с комбинацией периндоприла аргинина / индапамида, а именно: (1) снижение среднего АД за сутки; (2) влияние на модификацию суточного профиля АД; (3) изменение ИА в аорте.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest regarding this paper.

Список литературы/References

1. Şen S, Demir M, Yiğit Z, Üresin AY. Efficacy and safety of S-Amlodipine 2.5 and 5 mg/d in hypertensive patients who were treatment-naïve or previously received antihypertensive monotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(4):318–328.
2. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219–1229.
3. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20(12):2407–2414.
4. Fukuda M, Mizuno M, Yamanaka T, Motokawa M, Shirasawa Y, Nishio T et al. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night. *Hypertension.* 2008;52(6):1155–1160.
5. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28(1):139–142.
6. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1999;100(15):1635–1638.
7. Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, Motokawa M, Shirasawa Y, Miyagi S et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. *J Hypertens.* 2008;26(3):583–588.
8. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35(5):552–558.
9. Cushman WC, Bakris GL, White WB, Weber MA, Sica D, Roberts A et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension.* 2012;60(2):310–318.
10. Anderson VR, Perry CM, Robinson DM. Ramipril: A Review of its Use in Preventing Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(6):417–432.
11. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145–153.
12. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry for the EARLY Registry Group et al. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):56. doi:10.1186/s12872-016-0222-6
13. Sowers JR, Zemel MB. Clinical implications of hypertension in the diabetic patient. *Am J Hypertens.* 1990;3(5 Pt 1):415–424.
14. White WB, Cuadra RH, Lloyd E, Bakris GL, Kupfer S. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan

and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens.* 2016;34(4):788–797.

15. Bakris GL, Sica D, White WB, Cushman WC, Weber MA, Handley A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med.* 2012;125(12):1229.e1–1229.e10.

16. Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Jonathan D, Zulu JV, Nel JH. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public Health Nutr.* 2008;11(1):83–94.

17. Kidney International Supplements | KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease | ScienceDirect.com [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/3/issue/1> (accessed: 26.01.2018).

18. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. *Consilium-medicum. Consilium Provisorum.* 2002;2 (1):22–24. [Преображенский ДВ, Сидоренко БА, Маренич АВ. Diuretics in treatment of hypertension. *Consilium-medicum. Consilium Provisorum.* 2002;2 (1):22–24. In Russian].

19. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803.

20. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007;59(3):251–287.

21. Rosón MI, Cavallero S, Della Penna S, Cao G, Gorzalczyński S, Pandolfo M et al. Acute sodium overload produces renal tubulo interstitial inflammation in normal rats. *Kidney Int.* 2006;70(8):1439–1446.

22. Chirinos JA, Townsend R. Sodium, potassium, and target organ damage: a case for central hemodynamics. *Hypertension.* 2010;56(4):578–580.

23. Oberleithner H. Two barriers for sodium in vascular endothelium? *Ann Med.* 2012;44(Suppl 1): S143–S148.

24. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65(2):621–625.

25. Jacobsen PK, Rossing P, Parving HH. Impact of renin angiotensin system blockade on night to day blood pressure ratio in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial. Transplant.* 2006;21(7):2030–2031.

26. Соколова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. Кондуктивность мочи как скрининг выявления неблагоприятного суточного профиля артериального давления. *Клиническая нефрология.* 2017;1:36–41. [Sokolova AV, Dragunov DO, Arutyunov GP. Urine conductivity as a screening test to detect an adverse circadian blood pressure profile. *Clinical Nephrology.* 2017;1:36–41. In Russian].

27. Isobe-Sasaki Y, Fukuda M, Ogiyama Y, Sato R, Miura T, Fuwa D et al. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy. *Physiol Rep.* 2017;5(11): e13309.

28. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217–223.

Информация об авторах

Драгунов Дмитрий Олегович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: tamops2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–1059–8387;

Соколова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: sokolova2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–0823–9190;

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: arut@ossn.ru;

Латышев Тимофей Викторович — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: tima@mail.ru.

Author information

Dmitriy O. Dragunov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: tamops2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–1059–8387;

Anna V. Sokolova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine Propedeutics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: soolova2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–0823–9190;

Grigoriy P. Arutyunov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Internal Medicine Propaedeutics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: arut@ossn.ru;

Timofey V. Latyshev, Senior Laboratory Assistant, Department of Internal Medicine Props of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: tima@mail.ru.