

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)
Атьков О. Ю. (Москва)
Багров А. Я. (Санкт-Петербург)
Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)
Бассетти К. (Швейцария)
Галявич А. С. (Казань)
Драпкина О. М. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Котовская Ю. В. (Москва)
Либис Р. А. (Оренбург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Наркевич К. (Польша)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлов С. Н. (Москва)
Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)
Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Волков В. С. (Тверь)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (США)
Ланфан К. (США)
Мартынов А. И. (Москва)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Слайт П. (Великобритания)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапири Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»;
подписной индекс **36876 (стр. 84)**.

Тематическая рассылка по специалистам.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

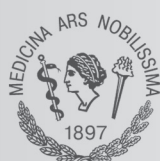
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

S. N. Yanishevskiy (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)

ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.

The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Afanasieva O. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 122** Лобзин В. Ю., Колмакова К. А.,
Емелин А. Ю., Янишевский С. Н.
**Артериальная гипертензия и болезнь
Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации**
- 134** Алексеева Т. М., Ковзелев П. Д.,
Топузова М. П., Сергеева Т. В.,
Трегуб П. П. **Гиперкапнически-
гипоксические дыхательные тренировки
как потенциальный способ
реабилитационного лечения пациентов,
перенесших инсульт**
- 143** Фильченко И. А., Коростовцева Л. С.,
Терещенко Н. М., Свирияев Ю. В.,
Вознюк И. А. **Коморбидные инсомния
и артериальная гипертензия:
атогенетические модели
и перспективные биомаркеры**
- 158** Барсуков А. В., Чепчерук О. Г.,
Глуховской Д. В., Коровин А. Е.,
Яковлев В. В., Гордиенко А. В.
**Динамика показателей барорефлекторной
регуляции кровообращения в процессе
тилт-теста у мужчин молодого возраста
с вазовагальными обмороками в анамнезе**
- 169** Алехин А. Н., Саковский И. В.,
Кемстач В. В., Помников В. Г.,
Таранцева В. М., Дорофеева В. В.
**Назначение двигательного режима
у больных в остром периоде
церебрального инсульта
на основании теста Performance Oriented
Mobility Assessment в модификации
М. Tinetti (1986), функциональных
нагрузочных проб и скрининговой
оценки зрительно-пространственных
нарушений**
- 176** Шаламова Е. Ю., Рагозин О. Н.,
Бочкарев М. В. **Дезадаптивные реакции
сердечно-сосудистой системы
во взаимосвязи с функцией сна
и копинг-поведением у студентов
северного медицинского вуза**

Content:

- 122** Lobzin V. Yu., Kolmakova K. A.,
Emelin A. Yu., Yanishevskiy S. N. **Arterial
hypertension and Alzheimer's disease.
Prologue to neurodegeneration**
- 134** Alekseeva T. M., Kovzelev P. D.,
Topuzova M. P., Sergeeva T. V.,
Tregub P. P. **Hypercapnic-hypoxic respiratory
training as a method of post-conditioning
in stroke survivors**
- 143** Filchenko I. A., Korostovtseva L. S.,
Tereshchenko N. M., Sviryayev Yu. V.
Voznjouk I. A. **Comorbid insomnia
and arterial hypertension: pathogenetic
models and promising biomarkers**
- 158** Barsukov A. V., Chepcheruk O. G.,
Glukhovskoy D. V., Korovin A. E.,
Yakovlev V. V., Gordienko A. V. **Baroreflex
circulation regulation during tilt test in young
males with a history of vasovagal syncope**
- 169** Alekhin A. N., Sakovskiy I. V.,
Kemstach V. V., Pomnikov V. G.,
Tarantseva V. M., Dorofeeva V. V. **The motor
activity in acute cerebral stroke based
on the Performance Oriented Mobility
Assessment test modified by M. Tinetti
(1986), functional stress tests and screening
assessment of visual-spatial disorders**
- 176** Shalamova E. Yu., Ragozin O. N.,
Bochkarev M. V. **Disadaptive reactions
of the cardiovascular system in relation
to sleep and coping behavior of students
of northern medical institute**

Содержание:

- 191** Береснева О. Н., Зарайский М. И.,
Куликов А. Н., Парастаева М. М.,
Иванова Г. Т., Оковитый С. В., Галкина О. В.,
Кучер А. Г., Каюков И. Г. **МикроРНК-21
и ремоделирование миокарда
при сокращении массы действующих
нефронов**
- 200** Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А.,
Митрофанов И. М., Поляков В. Я.
**Особенности полиморбидности
у больных артериальной гипертензией**

Content:

- 191** Beresneva O. N., Zaraisky M. I.,
Kulikov A. N., Parastaeva M. M., Ivanova G. T.,
Okovity S. V., Galkina O. V., Kucher A. G.,
Kayukov I. G. **MicroRNA-21
and myocardial remodeling with
the reduction of the nephron mass**
- 200** Sevostyanova E. V., Nikolaev Yu. A.,
Mitrofanov I. M., Polyakov V. Ya.
Polymorbidity in hypertensive patients



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной выпуск журнала «Артериальная гипертензия», посвященный одной из наиболее актуальных тем современной медицины — поражению нервной системы у пациентов с повышенным артериальным давлением. Инсульт остается одной из ведущих причин инвалидизации и смерти в большинстве стран мира. У многих пациентов артериальное давление повышается на протяжении длительного времени до сосудистого события, несмотря на широкое распространение знаний о модифицируемых факторах риска, среди которых первое место давно удерживает именно артериальная гипертензия. При этом получены убедительные доказательства о значительном снижении риска смерти при инсульте в случае своевременной коррекции артериального давления. Другой серьезной неприятностью, сопровождающей пациентов с повышенным артериальным давлением и влияющей на качество жизни как пациентов, так и их близких, являются различные когнитивные нарушения. И если раньше научное сообщество ассоциировало артериальную гипертензию в основном с множественным мелкоочаговым поражением белого вещества головного мозга, то в последнее время все чаще появляются публикации о взаимосвязи артериальной гипертензии и болезни Альцгеймера, подробно описанной в статье В. Ю. Лобзина с соавторами. Когнитивные нарушения совместно с нарушением работы вегетативной нервной системы могут быть причиной неудач в раннем реабилитационном периоде после перенесенного инсульта. Возможности правильного выбора двигательного режима у постинсультных пациентов с использованием теста Тинетти приведены в статье И. В. Саковского и соавторов.

Продолжаются поиски наиболее рациональных подходов к использованию нелекарственных методов воздействия на пациентов, проходящих реабилитацию

после сосудистой мозговой катастрофы. Применение гиперкапнически-гипоксических дыхательных тренировок ранее описывалось как вариант адаптационной подготовки пациентов к длительным оперативным вмешательствам, а в обзоре Т. М. Алексеевой с соавторами они рассматриваются как возможный компонент нейрореабилитационных мероприятий для повышения эффективности восстановительного лечения после инсульта. Продолжает дискуссию в плоскости нарушения адаптации, артериальной гипертензии и фазности сна статья Е. Ю. Шаламовой с соавторами, в которой поднимается вопрос о необходимости модификации поведения юношей и девушек в условиях психоэмоционального стресса в период обучения в высшей школе для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальным остается вопрос оценки связи артериальной гипертензии и нарушений сна. Восстановление нормальной функции сна ассоциировано с возможностью снижения риска смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями за счет нормализации взаимоотношений симпатoadреналовой системы и «запасующих» трофотропных систем организма, что обсуждается в обзоре И. А. Фильченко с соавторами. Очень импонирует основная тема, определяющая именно взвешенный, патофизиологически обоснованный и продуманный подход к лечению коморбидной инсомнии, расширяющий вариантность возможностей терапии в зависимости от основного звена патологического процесса.

Очень востребованной остается тема пароксизмальных нарушений сознания, связывающая сердечно-сосудистые заболевания и неврологическую патологию, дифференциальной диагностики между различными видами неэпилептогенных нарушений сознания. В оригинальной статье А. В. Барсукова с соавторами приводятся подкрепленные клиническими данными размышления об особенностях барорефлекторной функции у молодых, соматически здоровых пациентов.

Весь представленный выпуск журнала пропитан идеей обязательного междисциплинарного взаимодействия специалистов медицинской службы, обнаружения новых первичных и вторичных контрольных точек наблюдения за коморбидными пациентами, описания закономерностей механизмов патологических преобразований в системах организма с целью повышения качества оказания медицинской помощи, уменьшения частоты развития острых и рисков прогрессирования хронических сосудистых расстройств, увеличения длительности периода качественной жизни наших пациентов и, конечно, значительного снижения смертности от болезней сердечно-сосудистой системы.

С уважением и добрыми пожеланиями,
д. м. н., член Европейской инсультной организации (ESO)
С. Н. Янишевский

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации

В. Ю. Лобзин¹, К. А. Колмакова¹,
А. Ю. Емелин¹, С. Н. Янишевский^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лобзин Владимир Юрьевич,
ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова»
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
08.04.19 и принята к печати 20.04.19.

Резюме

Нарушения когнитивных функций — глобальная медицинская и социальная проблема всего современного общества. Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным заболеванием, приводящим к развитию когнитивных нарушений и деменции. Одним из самых значимых факторов риска развития как сосудистой деменции, так и БА является артериальная гипертензия (АГ). Недавние исследования продемонстрировали роль лимфатической системы в элиминации из головного мозга β -амилоида через периваскулярные пространства Вирхова–Робена. Интерес состоит в том, что адекватное функционирование лимфатической системы в основном зависит от уровня артериального давления в течение суток и качества сна. В данной статье мы рассматриваем основные механизмы влияния АГ на работу лимфатической системы, повреждения вещества головного мозга и развития когнитивных нарушений.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, артериальная гипертензия, β -амилоид, периваскулярные пространства Вирхова–Робена, лимфатическая система, циркадианный профиль артериального давления, расстройства сна, когнитивные нарушения

Для цитирования: Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю., Янишевский С. Н. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):122–133. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133

Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration

V. Yu. Lobzin¹, K. A. Kolmakova¹,
A. Yu. Emelin¹, S. N. Yanishevskiy^{1,2}

¹ Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir Yu. Lobzin,
Kirov Military Medical Academy
6, lit. G Akademician Lebedev str.,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Received 8 April 2019;
accepted 20 April 2019.

Abstract

Cognitive impairment is a global medical and social problem. Alzheimer's disease (AD) is the most common disease leading to the development of cognitive impairment and dementia. Arterial hypertension (HTN) is considered to be the strongest risk factor for the development of both vascular dementia and AD. Recent studies have demonstrated the importance of the glymphatic system in removing β -amyloid from the brain through the perivascular Virchow–Robin spaces. The interest is that the adequate functioning of the glymphatic system mainly depends on the level of blood pressure during the day and the quality of sleep. In this article, we will consider the main mechanisms of the HTN influence on the glymphatic system, brain substance-related damage and the development of cognitive impairment.

Key words: Alzheimer's disease, hypertension, β -amyloid, Virchow–Robin perivascular spaces, glymphatic system, circadian blood pressure profile, sleep disorders, cognitive impairment

For citation: Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYU, Yanishevskiy SN. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(2):122–133. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-122-133

Введение

Нарушения когнитивных функций и развитие деменции — актуальная проблема не только в неврологической, но и в терапевтической практике. В последние годы отмечается неуклонный рост распространенности цереброваскулярной патологии, а также нейродегенеративных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время во всем мире насчитывается около 47 миллионов человек с деменцией, при этом к 2030 году это число достигнет 75 миллионов, а к 2050 году почти утроится.

Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА). Но в настоящее время развитие когнитивных нарушений все чаще объясняется смешанным (сосудисто-нейродегенеративным) поражением головного мозга. Установлено, что в развитии сосудистой деменции на определен-

ной стадии заболевания принимают участие те же механизмы амилоидогенеза, нейродегенерации и апоптоза, что и при БА. По данным патоморфологических исследований, около трети пациентов с деменцией имеют признаки как сосудистого, так и нейродегенеративного повреждения, что объясняется общностью факторов риска. Одним из самых значимых факторов риска поражения вещества головного мозга среди пациентов среднего и пожилого возраста является артериальная гипертензия (АГ). По данным ВОЗ, в 2014 году встречаемость АГ составляла более 22 % у лиц старше 18 лет. АГ — важнейший фактор, определяющий снижение продолжительности жизни и инвалидизацию населения старших возрастных групп. Являясь одним из основных факторов риска цереброваскулярной болезни, АГ определяет более высокую частоту развития сосудистой деменции. Вместе с тем существу-

ет взаимосвязь между АГ и степенью когнитивного снижения при отсутствии значимого сосудистого повреждения головного мозга, как острого, так и хронического характера. В данном случае речь идет о нейродегенеративной природе когнитивного дефицита и, в большинстве случаев, о БА.

Некоторые исследования показывают, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром, связаны с развитием спорадической БА [1–3]. Наиболее значимым среди этих факторов риска является АГ, которая способствует снижению когнитивных функций и развитию не только сосудистой деменции, но и БА. Установлено, что АГ вызывает дисфункцию микрососудистого русла, что приводит к гипоперфузии головного мозга, развитию микрогеморрагий и патологии малых церебральных артерий. Болезнь малых сосудов может привести к лакунарным инфарктам и лейкоареозу и изменениям, которые тесно связаны с ухудшением когнитивных функций, приводящих к сосудистой деменции [4].

Как известно, корни ключевых патофизиологических процессов при БА, таких как амилоидоз и нейродегенерация, лежат глубоко в молодости. В свою очередь, наличие сердечно-сосудистых факторов риска в течение 10 лет в среднем возрасте является сильным предиктором развития когнитивных нарушений, достигающих степени деменции [5]. У таких пациентов высок риск не только развития кардиоваскулярных катастроф, но и собственно развития деменции в последующем [6]. Однако, в отличие от механизмов, которые связывают АГ и цереброваскулярные заболевания, патогенетическая связь между АГ и БА более сложна и, вероятно, включает развитие нейронального воспаления, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также гипоперфузию головного мозга [7–9]. Обнаружено, что повышение артериального давления (АД) нарушает проницаемость ГЭБ, приводя к накоплению нейротоксичных молекул в головном мозге, в том числе и бета-амилоида [7]. При хронической гипоперфузии головного мозга может увеличиваться уровень гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе и коре головного мозга [8], а также происходит прогрессирующее накопление бета-амилоида (Аβ) [9, 10]. Помимо этого, АГ влияет на целостность стенки церебральных артерий, что приводит к гипоперфузии и снижению метаболизма глюкозы и способствует развитию БА [11].

Наблюдение за более чем 10 тысячами женщин старше 65 лет в течение 7 лет показало, что АГ является независимым фактором риска развития когни-

тивных нарушений [12]. Так, повышение АД всего лишь на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития сосудистых когнитивных нарушений на 40%, в особенности у пациентов старшей возрастной группы [13, 14]. При этом повышение диастолического АД является наиболее сильным фактором риска развития когнитивных расстройств независимо от возраста и пола, однако своевременное назначение антигипертензивной терапии позволяет существенно снизить риск их развития [15]. В ходе Фрамингемского исследования в течение 12–15 лет наблюдали за 1 695 пожилыми больными АГ в возрасте 55–88 лет. В итоге установлена статистически значимая отрицательная обратная взаимосвязь длительности АГ, а также уровня систолического и диастолического АД с показателями зрительной и слуховой памяти по результатам нейропсихологического тестирования.

Хотя точные механизмы не до конца ясны, существуют убедительные данные, подтверждающие гипотезу о том, что АГ в пожилом возрасте способствует прогрессированию БА [16]. Так, в исследовании К. М. Bellew и соавторов (2004) [17] показано, что наличие АГ в течение 6 месяцев ухудшает когнитивные функции у пациентов с БА в возрасте до 65 лет. В исследовании J. M. Starr и соавторов (1993) [18] установлено, что показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) существенно ниже у пациентов с высоким систолическим АД. В исследовании I. Moonga и соавторов (2017) [19] показано, что АГ у пациентов с БА связана с ухудшением когнитивных функций и снижением метаболизма глюкозы в гиппокампе.

Несмотря на значение острых сосудистых событий в генезе когнитивных нарушений, наиболее частой причиной их развития являются изменения подкоркового белого вещества, обусловленные поражением церебральных сосудов, особенно малого диаметра, на фоне АГ. Вследствие неконтролируемой АГ, протекающей с частыми кризами, возникают изменения стенки сосудов микроциркуляторного русла по типу липогиалиноза, стеноза или облитерации в результате плазмо- или геморрагии в стенки сосудов, иногда с присоединившимся к ним тромбозом. Увеличение плотности сосудистой стенки и, соответственно, сужение просвета сосуда (артериосклероз) приводят к изменению физиологической реактивности сосудов.

На сегодняшний день большинство исследователей рассматривают изменения белого вещества и лакуны, часто встречающиеся у пожилых, как главные МР-проявления болезни малых сосудов. С учетом общности этиологии, патогенеза формирования лакун и лейкоареоза сегодня мультиинфаркт-

ная лакунарная деменция и артериолосклеротическая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера) объединены в единую форму — субкортикальную ишемическую сосудистую деменцию. Другим признаком патологии малых сосудов являются микрокровоизлияния, определение которых стало доступным с усовершенствованием магнитно-резонансной томографии (МРТ). Микрокровоизлияния чаще всего локализуются в сером веществе больших полушарий и подкорковых ганглиев и ассоциированы с регуляторной дисфункцией.

Поражение белого вещества при оценке МРТ имеет «типичную» картину, проявляющуюся повышением интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях и носит название «лейкоареоз». Перивентрикулярную зону вещества головного мозга принято рассматривать как зону терминального кровоснабжения, что определяет ее особую чувствительность как к повышению АД, так и к его чрезмерному снижению [20].

Лейкоареоз наиболее часто встречается у пациентов с сосудистыми факторами риска, в том числе и АГ, или уже имеющейся цереброваскулярной патологией [21]. В исследовании с использованием амилоид-связывающего лиганда по результатам позитронно-эмиссионной томографии показано, что выраженность накопления лиганда связана с тяжестью лейкоареоза у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА), что подтверждает гипотезу о том, что накопление бета-амилоида усугубляет или даже вызывает повреждение белого вещества головного мозга, однако у пациентов с БА данная связь не была подтверждена [22]. Патогенное влияние амилоида на механизмы развития лейкоареоза в свою очередь подтверждается тем, что при БА и ЦАА выраженность когнитивных нарушений и изменений белого вещества коррелирует

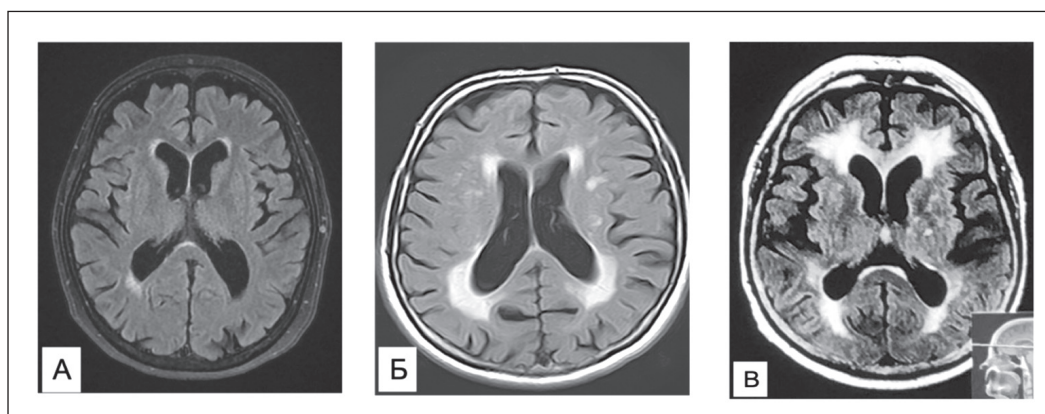
с сывороточными уровнями пептида A β 1–40 (основного компонента сосудистых отложений амилоида при ЦАА) [23].

Для количественной оценки степени выраженности изменений белого вещества целесообразно использовать шкалу Fazekas, позволяющую оценивать повреждение белого вещества (при этом лучше использовать режим FLAIR). Оценка по шкале предполагает визуальную интерпретацию и баллирование от 0 до 3, где 0 — нет лейкоареоза, 1 — множественное точечное поражение, 2 — умеренный сливающийся лейкоареоз, 3 — тяжелый «сливной» лейкоареоз (рис. 1).

На сегодняшний день значение инсульта в развитии деменции не вызывает сомнений, однако остается много вопросов в отношении закономерностей и условий возникновения когнитивного дефицита. Ряд исследователей обнаружили связь постинсультной деменции с локализацией поражения в доминантном полушарии, размерами очага, предшествующей инсульту цереброваскулярной патологией в виде лейкоареоза и лакун. Сегодня многие ученые основное значение придают локализации повреждений, подчеркивая связь с так называемыми стратегическими зонами, то есть зонами, связанными с обеспечением когнитивной деятельности.

В связи с этим выделены так называемые «стратегически» важные зоны для развития сосудистых когнитивных нарушений. Это области, в которых даже небольшие инфаркты особо значимы для нарушений мнестико-интеллектуальной деятельности. Согласно критериям NINDS-AIREN (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences), для формирования стратегической деменции значение имеет следующая локализация пораженных сосудов и ин-

Рисунок 1. Оценка повреждения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas.
А. Минимальное повреждение белого вещества — «мягкий» лейкоареоз (Fazekas = 1).
Б. Умеренный сливающийся лейкоареоз (Fazekas = 2).
В. Выраженный «сливной» лейкоареоз (Fazekas = 3)



фарктов: бассейн парамедианных таламических артерий, нижняя медиальная височная кора, теменно-височные и теменно-затылочные ассоциативные области и угловая извилина, бассейн передних мозговых артерий (билатерально), верхняя лобная и теменная зона водораздела, по мере того как они вовлекают доминантное полушарие. В проведенных патоморфологических исследованиях чувствительность этих критериев составила 55 %, а специфичность — 84 %. К другим общепризнанным стратегически важным областям относят хвостатое ядро, бледный шар и гиппокамп.

Глимфатическая система головного мозга и ее роль в развитии нейродегенеративных заболеваний

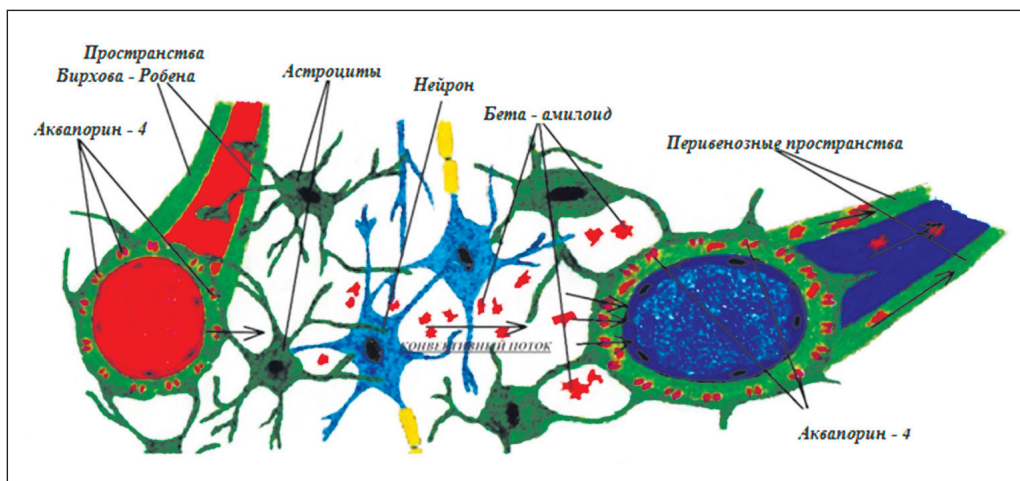
В 2012 году исследователями из клиники Мэйо Рочестерского университета (США) была впервые описана «глимфатическая система» мозга — ликворный путь элиминации из головного мозга продуктов обмена, функционирующий исключительно прижизненно и преимущественно во время сна [24]. Согласно концепции авторов, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) поступает в паренхиму через периадвертальный путь, окружающий сосудистые гладкомышечные клетки, ограниченный периваскулярным астроцитарным концом, а конвективное перемещение ЦСЖ через паренхиму мозга из периадвертального в перивенозное пространство посредством дренажа способствует очистке интерстициальной жидкости от примесей (рис. 2). Следовательно, такой механизм выведения интерстициальной жидкости может иметь значение для развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА, которая характеризуется накоплением Аβ, образованием амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков.

Периваскулярный глимфатический путь является одним из основных способов удаления интерстициальной жидкости и продуктов обмена центральной нервной системы из паренхимы головного мозга. Движение ЦСЖ по периваскулярным пространствам имеет решающее значение для облегчения функции обмена между интерстициальной и ЦСЖ через глимфатическую систему. Поступление ЦСЖ в периваскулярные пространства для артерий обеспечивает пульсация, генерируемая гладкомышечными клетками, которая создает пульсовые волны вдоль артерий, впадающих в паренхиму с поверхности коры головного мозга [24]. В этой связи в функционировании этой системы чрезвычайно важны адекватное пульсовое АД и эластико-тонические свойства сосудов. Кроме того, при снижении силы пульсовой волны уменьшается обмен ЦСЖ и интерстициальной жидкости [25]. Это говорит о том, что глимфатическая активность, по крайней мере частично, обусловлена артериальной пульсацией, а также объясняет, почему периваскулярный приток происходит преимущественно вокруг пульсирующих артерий, а не церебральных вен. Следует обратить внимание, что выведение Аβ осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу и преимущественно в ночное время. Известно, что за счет компенсаторных механизмов диастолическое давление в норме в ночные часы стремится к наименьшим значениям.

Артериальная гипертензия и ее влияние на периваскулярный транспорт

При БА чаще наблюдается аномальное увеличение (расширение) периваскулярного пространства, чем у пациентов контрольных групп, что может свидетельствовать о срыве компенсаторных возмож-

Рисунок 2. Периваскулярный транспорт и глимфатическая система



ностей лимфатических путей, что в свою очередь приводит к снижению клиренса белков и развитию патологии. Однако аномалии в периваскулярном пространстве также выявляются и при сосудистой деменции, являющейся второй наиболее распространенной причиной когнитивной дисфункции. Периваскулярные пространства Вирхова–Робена (ПВР, синоним: Гиса–Робена интраадвентициальные пространства, периваскулярные пространства), впервые описанные Р. Вирховым в 1851 году, представляют собой щелевидные пространства, окружающие пенетрирующие сосуды головного мозга малого калибра и играющие важную роль в клиренсе ЦСЖ, в том числе метаболитов из головного мозга.

Поскольку расширение пространств Вирхова–Робена редко приводит к повреждению окружающего их вещества головного мозга, ранее их изменения практически не изучались. Тем не менее в настоящее время накапливаются данные, что расширение ПВР связано с патологией малых церебральных сосудов. Во-первых, расширение ПВР является почти патогномоничным признаком при дисциркуляторной энцефалопатии и лейкоареозе. Во-вторых, у пациентов с БА расширение ПВР связано с ЦАА, которая приводит к снижению дренажной функции головного мозга [26]. В-третьих, при церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией расширение ПВР является характерным маркером [27].

Несмотря на то, что эти данные убедительно подтверждают связь между расширением ПВР и патологией сосудов головного мозга, о специфических факторах риска расширения периваскулярных пространств в общей популяции известно мало. В дилатации периваскулярных пространств существенную роль играет и АГ. Так, в исследовании Y. C. Zhu (2010) [28], проведенном среди 1818 пожилых людей, показано, что степень расширения периваскулярных пространств была тесно связана с возрастом и повышением АД. Было обнаружено, что связь с АГ является значимой для расширения ПВР, локализованных как в белом веществе головного мозга, так и в области базальных ганглиев, хотя она была сильнее для последней. Помимо этого, выраженность расширения ПВР была связана как с объемом лейкоареоза, так и с наличием лакунарных инфарктов, которые в основном обусловлены структурными изменениями проникающих артерий головного мозга.

У пожилых людей степень расширения периваскулярных пространств Вирхова–Робена напрямую связана с возрастом, АГ и наличием маркеров заболеваний мелких сосудов, таких как

лейкоареоз и лакунарные инфаркты. Имеющиеся данные подтверждают, что степень расширения ПВР должна сама по себе рассматриваться как маркер церебрального поражения мелких сосудов у пожилых людей, а ее прогностическая ценность и клиническая значимость требуют дальнейшего уточнения.

Роль артериальной гипертензии и циркадианного профиля артериального давления в развитии когнитивных нарушений

В недавних исследованиях было показано, что уровень ночного АД сам по себе обладает более высоким прогностическим значением в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем дневное АД. Широко распространено убеждение, что пациенты с БА в большинстве случаев не имеют гипертонического анамнеза. Однако число лиц, имеющих отклонения в суточных показателях АД, среди больных БА достаточно высоко.

Известно, что больные АГ с нарушенным циркадианном профилем АД, независимо от типа изменения суточного индекса, имеют более высокий риск развития раннего атеросклеротического поражения экстракраниальной части сонных артерий. Кроме того, установлено, что больше чем у 50% пациентов с БА, имеющих нормальные значения АД в течение дневного цикла измерений, отсутствует достаточное снижение давления ночью (“non-dipper”), а 16,2% и вовсе характеризуются отсутствием какого-либо ночного снижения (“reverse-dipper”).

«Сосудистые» факторы риска (АГ, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия) приводят к атеросклерозу крупных сосудов, изменению эластико-тонических свойств мелких артерий, что, в свою очередь, нарушает процесс выведения Аβ, способствует его отложению, в том числе и в стенках артерий, и компенсаторному расширению периваскулярных пространств, а, следовательно, гипоперфузии головного мозга, что потенцирует развитие БА.

В исследовании H. F. Chen (2012) [29] показано, что у пациентов с БА без АГ выявлено значимое нарушение циркадианного профиля АД. Так, у пациентов с БА был более высокий уровень ночного систолического АД, чем в других группах. Это подтверждается M. Kivipelto и соавторами (2001) [1], показавшими, что у лиц среднего возраста с повышенным систолическим АД более 160 мм рт. ст. отмечается более высокий риск развития БА в пожилом возрасте по сравнению с лицами с нормальным АД.

Недостаточное снижение АД в ночное время (“non-dipper”) является сильным независимым

фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [30] и ассоциировано с повышенным риском острых цереброваскулярных событий у пожилых лиц [30, 31]. По мнению R. Fagard и соавторов (2008), из-за воздействия более высокого уровня АД в ночное время, когда люди находятся в горизонтальном положении на спине, мозг менее защищен от гидростатических сил, и церебральная сосудистая сеть подвергается более высокому патологическому пульсирующему потоку [32]. Устойчивое повышение пульсирующего потока впоследствии повреждает сосуды микроциркуляторного русла, способствует развитию лакунарных инфарктов и повреждению белого вещества головного мозга (лейкоареозу) [33].

Также Nagaï и соавторы (2008) [34] выявили отрицательную взаимосвязь между пациентами с профилем “non-dipper” и уровнем когнитивных функций. У пожилых людей с гипертонической болезнью профиль “non-dipper” был связан с меньшим объемом головного мозга и более низкими когнитивными способностями [35], а именно со снижением памяти и скорости мыслительных процессов [36]. В то же время, по данным Guo и соавторов (2010) [37], аномальное снижение АД также приводит к развитию когнитивных нарушений.

Сердечный и дыхательный циклы рассматриваются в качестве «драйвера» потока ЦСЖ. Одним из механизмов, посредством которого сердечный цикл может управлять потоком ЦСЖ, является движение артериальной стенки. В исследовании H. Mestre и соавторов (2018) [38] показано, что быстрое увеличение диаметра пиальных артерий происходит во время систолической фазы, которое сменяется медленным уменьшением диаметра во время диастолической фазы. Такое движение создает гидростатическую волну, способную приводить в движение содержимое периваскулярного пространства. Поэтому выведение Аβ осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу.

Кроме того, к возможным причинам недостаточного снижения АД в ночное время, либо и вовсе его отсутствия, относят нарушение сна и вегетативную дисфункцию [39]. В результате повышения тонуса симпатической системы, дисфункции эндотелия, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы происходит нарушение циркадианного ритма АД.

Нами была проведена исследовательская работа по изучению возможных ассоциаций АГ и нарушения когнитивных функций у пациентов с нейродегенеративным заболеванием.

Цель исследования — изучить суточный профиль АД у пациентов с БА, их когнитивные функции и уровень β-амилоидного белка в ликворе и установить возможную патогенетическую взаимосвязь между этими показателями.

Материалы и методы

В проведенном нами сравнительном исследовании оценивались различные параметры суточного мониторинга АД по методу Короткова с дополнением по осциллометрии у 60 пациентов с БА и 20 группы сравнения (с дисциркуляторной энцефалопатией), проводилось комплексное нейropsychологическое тестирование, выполнялась люмбальная пункция с определением концентрации Аβ-42 амилоидного белка в ЦСЖ методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для анализа результатов использовались методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок), корреляционные взаимосвязи оценивались с применением ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ данных суточного мониторинга показал в целом более высокие показатели АД среди пациентов группы сравнения — больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Такие результаты полностью согласуются с тем, что АГ является основным фактором риска хронической церебральной ишемии.

Несмотря на то, что дневные показатели среднего систолического АД у больных БА были существенно ниже, чем в группе сравнения ($135,1 \pm 16,8$ против $148,5 \pm 17,5$ мм рт. ст. у больных группы сравнения, $p < 0,05$), в ночное время, напротив, при БА среднее АД оказалось выше (в среднем $141,1 \pm 22,4$ мм рт. ст.), чем у больных группы сравнения ($127,5 \pm 19,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$). То есть пациенты с БА при отсутствии клинических признаков и клинического диагноза АГ, не получающие никакой антигипертензивной терапии в большинстве случаев, нередко характеризовались ночной АГ.

Однако наиболее значимыми, на наш взгляд, оказались различия в показателях диастолического АД в ночное время. Так, у пациентов с БА диастолическое АД колебалось в пределах $77,6 \pm 17,4$ мм рт. ст., тогда как при цереброваскулярной патологии — $69,3 \pm 11,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Таким образом, более высокие показатели диастолического АД приводили к сокращению пульсового АД ночью, что могло определять, в том числе, и нарушение периваскулярного транспорта.

Таблица

**ИЗМЕНЕНИЯ НОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ДОЛЯ НАБЛЮДЕНИЙ)**

	Нет снижения АД	Недостаточное снижение АД ($< 10\%$)	Адекватное снижение АД ($10\text{--}20\%$)	Избыточное снижение АД ($> 20\%$)
БА	17,6	47,2	29,4	5,8
ДЭ	8,3	33,4	58,3	0

Примечание: АД — артериальное давление; БА — болезнь Альцгеймера; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

В группах обследованных больных мы проанализировали профиль снижения АД (табл.).

Для больных БА было нехарактерно достаточное снижение ночного АД, несмотря на менее значимые показатели АГ в течение суток и в дневное время. Более того, 64,8% пациентов с БА имели недостаточное снижение АД или вообще характеризовались его повышением в ночное время.

Функциональная взаимосвязь между эффективным функционированием периваскулярно-лимфатической системы мозга в ночное время и изменением АД во время сна может быть значимой для развития нейродегенеративного заболевания. Поэтому для дальнейшего анализа пациенты были разделены на 2 группы: с достаточным ночным снижением АД (10–20%) и с недостаточным снижением или его повышением ($< 10\%$). Были сопоставлены результаты исследования белков ЦСЖ у пациентов с БА с различным профилем изменения ночного АД.

В группе пациентов с БА с недостаточным снижением АД или его повышением в ночное время значения А β -42 в ЦСЖ были ниже ($391,8 \pm 59,1$ пг/мл), тогда как при достаточном (10–20%) снижении АД ночью концентрация патологического амилоидного белка в ликворе была существенно выше ($801,2 \pm 130,5$ пг/мл, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что уровень свободного А β в ЦСЖ обратно пропорционален амилоидной нагрузке головного мозга, то есть количеству и плотности амилоидных бляшек в паренхиме мозга. Уменьшение концентрации свободного А β может свидетельствовать о менее интенсивном транспорте β -амилоида через периваскулярную/лимфатическую транспортную систему. То есть недостаточное снижение АД в ночное время связано, по всей вероятности, со снижением клиренса А β в ЦСЖ и, следовательно, его накоплением в головном мозге.

Возможное подтверждение такого эффекта было получено в исследовании L. B. Hoffman и соавторов (2009) [40], где показано, что в группе умерших с БА, получавших адекватное лечение по поводу гипертонической болезни, было выявлено значи-

тельно меньшее количество амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, являющихся ключевыми нейрпатологическими признаками БА.

Проведенный корреляционный анализ показал, что на состоянии когнитивных функций у больных БА наиболее значимо сказываются такие показатели, как ночное диастолическое АД и пульсовое АД. В частности, более высокие значения диастолического АД ночью коррелировали со снижением показателей по шкале свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT) — универсального инструмента для оценки кратковременной вербальной памяти ($r = -0,81$). Более высокие же значения пульсового АД, напротив, были взаимозависимы с меньшим временем, затраченным на выполнение теста слежения (части А) ($r = 0,79$). Поскольку вышеуказанные методики предназначены для оценки как мнестических, так и регуляторных функций, можно полагать, что негативное воздействие гемодинамического фактора на определенные когнитивные функции не является специфичным.

Нарушение сна как предиктор развития когнитивной дисфункции

Однако не только АГ влияет на клиренс А β из головного мозга, он также напрямую зависит от продолжительности и качества сна. Бессонницей страдает около 30% людей старше 55 лет [41], при этом после 75 лет частота инсомний достигает 60% по сравнению с людьми среднего возраста [42]. АД в ночное время снижается примерно на 10–20% по сравнению с дневными значениями (так называемая модель «погружения») и постепенно начинает увеличиваться рано утром до пика во время пробуждения. Действительно, АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) строго зависят от определенной стадии сна, а сам сон тесно связан с функцией вегетативной нервной системы [43]. Во время non-REM фазы сна (стадия медленного сна) АД и ЧСС постепенно снижаются и устанавливаются на уровне более низких средних значений. Это связано с постепенным снижением симпатической активности и парасимпатическим влиянием.

Во время сна с быстрыми движениями глаз (REM) (20–25 % от общего времени сна) все еще преобладает парасимпатический тонус, но прерывистые всплески симпатической активности вызывают заметные колебания АД и ЧСС [44]. Поскольку REM-сон более выражен в ранние утренние часы, такие гемодинамические изменения имеют причинно-следственную связь с самыми высокими показателями сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в течение этого периода, включая ишемический инсульт, инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть [45].

Принципы коррекции артериальной гипертензии у пациентов с когнитивными нарушениями

Основные принципы лечения больных АГ включают немедикаментозную и лекарственную терапию. Необходимость изменения образа жизни — исключение вредных привычек (курение и употребление алкоголя), контроль массы тела, увеличение физической активности, уменьшение потребления соли, соблюдение диеты — не вызывает сомнений.

В европейских и отечественных рекомендациях в настоящее время основным принципом назначения антигипертензивной терапии является достижение целевого уровня АД. У всех пациентов подбор базисной терапии осуществляется индивидуально в зависимости от факторов сердечно-сосудистой патологии, наличия актуальных сопутствующих заболеваний, социальных возможностей пациента и комплаентности к терапии.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016) строгих указаний по выбору группы антигипертензивного препарата не отмечено. В целом антигипертензивный эффект не зависит от класса применяемого препарата. Однако целесообразно использовать препараты, обеспечивающие контроль АД в течение суток, что позволяет улучшить приверженность к терапии. Использование препаратов длительного действия уменьшает вариабельность АД, что в свою очередь позволяет предотвратить поражение органов-мишеней и развитие сердечно-сосудистых событий. Установлено, что в комбинированной терапии нуждаются более 50 % пациентов и необходимо осуществлять выбор из семи основных классов препаратов. Комбинация препаратов для каждого пациента должна подбираться индивидуально, с учетом актуальной сопутствующей патологии. Так, пожилым пациентам с наличием изолированной систолической АГ рекомендована комбинация антагониста кальция и диуретика [39].

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009, 2013), у пожилых пациентов с АГ и церебральной дисфункцией предпочтительно применение блокаторов медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. К критериям эффективности подобранной терапии относят не только достижение целевых показателей АД, но и отсутствие побочных эффектов, отрицательной динамики по данным суточного мониторинга АД, а также прогрессирования когнитивной дисфункции.

Важность умеренного снижения АД подчеркивается в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ от 2016 года. В частности, показано, что для больных старше 60 лет при систолическом АД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендовано его снижение до значений между 150 и 140 мм рт. ст. (класс доказательности — I, уровень — B).

Кроме того, в ретроспективных анализах крупномасштабных исследований (например, ONTARGET, INVEST и VALUE), несмотря на недостатки, обусловленные сравнением нерандомизированных групп, показано, что по крайней мере у пациентов с АГ высокого риска нет пользы от снижения систолического АД до значений < 130 мм рт. ст., кроме больных с высоким риском инсульта.

В экспериментальных исследованиях P. G. Kehoe и соавторов (2009) [46] показано, что использование антагонистов кальция и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы увеличивает клиренс β -амилоида из головного мозга, тем самым снижая риск развития БА, а использование амлодипина существенно снижает уровень A β 1–40 и A β 1–42.

Механизмы нейропротективного действия блокаторов медленных кальциевых каналов в отношении центральной нервной системы детально изучены в последние годы. Помимо антигипертензивного и вазодилатирующего действия, блокаторы медленных кальциевых каналов проникают через ГЭБ и стимулируют работу нейротрансмиттеров, угнетающих образование β -амилоида, уменьшают концентрацию внутриклеточного кальция, который стимулирует процессы апоптоза и образование свободных радикалов. Помимо этого, блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда способны уменьшать толщину комплекса интима-медиа и улучшать эндотелиальную функцию сосудов благодаря специфическому атеросклеротическому эффекту. В этой связи особый интерес вызывает влияние блокаторов медленных кальциевых каналов на клиренс A β через ГЭБ.

Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее адекватной терапией АГ для

предотвращения развития когнитивных нарушений и деменции является комбинация сартанов и антагониста кальция (амлодипина).

Таким образом, влияние АГ на когнитивные нарушения опосредуется разнообразными механизмами. Поэтому своевременное и адекватное назначение антигипертензивной терапии позволит предотвратить развитие когнитивных нарушений или даже в некоторой степени улучшить когнитивные функции у пациентов не только с БА, но и с сосудистой деменцией. Подбор антигипертензивных средств требует индивидуального подхода, учитывая наличие актуальной сопутствующей патологии, а также исключения возможного избыточного снижения АД в связи с возможным развитием гипоперфузионных церебральных осложнений, в том числе усугубления когнитивных нарушений.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании показано, что большинство пациентов с БА, не имеющих АГ и, соответственно, не получающих какой-либо антигипертензивной терапии, в ночное время суток характеризуются отсутствием либо недостаточным снижением АД, сокращением при этом пульсового АД преимущественно за счет диастолического компонента. Это, в свою очередь, сопровождается менее интенсивным клиренсом Аβ из ткани мозга, что отражает более низкие концентрации свободного Аβ-42 в ЦСЖ. Следовательно, недостаточное снижение АД ночью или ночная АГ создают предпосылки для неполноценности периваскулярно-глимфатического транспорта, накопления Аβ, нейронального воспаления, запуска каскада гиперфосфорилирования тау-белка и деструктуризации нейронального цитоскелета с образованием нейрофибриллярных клубков, прогрессирования нейродегенерации. Пациенты с когнитивными нарушениями любой этиологии и, как показало исследование, в особенности с БА, требуют обязательного выполнения суточного мониторингирования АД.

Особое значение в этой связи имеют изменения ночного АД и, соответственно, коррекция таких нарушений в молодом и среднем возрасте, до клинической манифестации деменции. Именно таким пациентам показано назначение антигипертензивных препаратов — сартанов и блокаторов кальциевых каналов, а также нормализация ночного сна, исключение недосыпания. В пожилом же возрасте пациенты с БА нуждаются в умеренной коррекции АД, поскольку агрессивное снижение АД создает условия для формирования гипоперфузии и вносит дополнительный вклад в снижение когнитивных функций и прогрессирование заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Br Med J*. 2001;322(7300):1447–1451.
2. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2009;16(4):693–704.
3. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 2010;75(13):1195–1202.
4. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62(5):810–817.
5. Kaffashian S, Dugravot A, Nabi H, Batty GD, Brunner E, Kivimäki M et al. Predictive utility of the Framingham general cardiovascular disease risk profile for cognitive function: evidence from the Whitehall II study. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2326–2332.
6. Diener HC. Prevention of dementia should start 20 years before symptoms become apparent. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2228–2230.
7. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723–738.
8. Qiu L, Ng G, Tan EK, Liao P, Kandiah N, Zeng L. Chronic cerebral hypoperfusion enhances Tau hyperphosphorylation and reduces autophagy in Alzheimer's disease mice. *Sci Rep*. 2016;6:23964.
9. Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):207–214.
10. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):87–102.
11. Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2015;5:121–135.
12. Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA, Fink HA, Hillier TA, Johnston SC. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol*. 2005;58(1):68–74.
13. Варакин Ю. Я. Профилактика нарушений мозгового кровообращения. Очерки ангионеврологии. Ред. З. А. Суслина. М.: Атмосфера, 2005. 368 с. [Varakin YuYa. Stroke prevention. Essays of anioneurology, Ed. by ZA Suslin. M.: Atmosfera, 2005. 368 p. In Russian].
14. de Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol*. 2003;3:86–91.
15. Gorelick PB. Blood pressure and the prevention of cognitive impairment. *J Am Med Assoc Neurol*. 2014;71(10):1211–1213.
16. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487–499.
17. Bellew KM, Pigeon JG, Stang PE, Fleischman W, Gardner RM, Baker WW. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):208–213.
18. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(7):153–156.

19. Moonga I, Niccolini F, Wilson H, Pagano G, Politis M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1173–1182. doi:10.1111/ene.13374
20. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997; 288 с. [Verechshagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Brain pathology of atherosclerosis and hypertension. M., 1997; 288 p. In Russian].
21. Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8(4):840–856.
22. Gurol ME, Viswanathan A, Gidicsin C, Hedden T, Martinez-Ramirez S, Dumas A et al. Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*. 2013;73(4):529–536.
23. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T et al. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2006;66(1):23–29.
24. Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke*. 2013;44(6):93–95.
25. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. doi:10.1126/science.1241224
26. Roher AE, Kuo YM, Esh C, Knebel C, Weiss N, Kalback W et al. Cortical and leptomeningeal cerebrovascular amyloid and white matter pathology in Alzheimer's disease. *Mol Med*. 2003;9(3–4):112–122.
27. Chabriot H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG, Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):643–653.
28. Zhu YC, Tzourio C, Soumare A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriot H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI Markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(11):2483–2490.
29. Chen HF, Chang-Quan H, You C, Wang ZR, Hui W, Liu QX et al. The circadian rhythm of arterial blood pressure in Alzheimer disease (AD) patients without hypertension. *Blood Press*. 2012;22(2):101–105.
30. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700.
31. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35(3):844–851. doi:10.1161/01.HYP.35.3.844
32. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727
33. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46(1):200–204.
34. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636–1641.
35. Bellelli G, Frisoni GB, Lucchi E, Guerini F, Geroldi C, Magnifico F et al. Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9(2):71–76.
36. van Boxtel MP, Henskens LH, Kroon AA, Hofman PA, Gronenschild EH, Jolles J et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):5–13.
37. Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2010;33(1):32–36.
38. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng W, Sweeney AM et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. 2018;9(1):4878. doi:10.1038/s41467-018-07318-3
39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–1938.
40. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357.
41. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(Suppl 5): S7–S10.
42. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Инсомния, сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Под ред. Я.И. Левина и М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум-альфа, 2013. С. 192–220. [Poluektov MG, Levin YaI. Insomnia, somnology and sleep medicine. Selected lectures. Ed. By YaI Levin and MG Poluektov. M.: Medforum-alfa, 2013. P. 192–220. In Russian].
43. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейробиология цикла бодрствование — сон. М.: БИНОМ: Лаборатория знаний, 2012. 240 с. [Kovalzon VM. Physiology and neurochemistry of the cycle wakefulness — sleep. M.: BINOM, Knowledge laboratory, 2012. 240 p. In Russian].
44. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *New Eng J Med*. 1993;328(5):303–307. doi:10.1056/nejm199302043280502
45. Hanak V, Somers VK. Cardiovascular and cerebrovascular physiology in sleep. *Sleep Disorders*. 2011;98:315–325. doi:10.1016/b978-0-444-52006-7.00019-8
46. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease — friend or foe? *Trends in Neurosciences*. 2009;32(12):619–628. doi:10.1016/j.tins.2009.07.006

Информация об авторах

Лобзин Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Колмакова Кристина Андреевна — невролог клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: kris_kolmakova@mail.ru;

Емелин Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: emelinand@rambler.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: stasya71@yandex.ru.

Author information

Vladimir Yu. Lobzin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Kristina A. Kolmakova, MD, Neurologist, Neurology Clinics. Kirov Military Medical Academy, e-mail: kris_kolmakova@mail.ru;

Andrey Yu. Emelin, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Head, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: emelinand@rambler.ru;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: stasya71@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.21:616.831-005

Гиперкапнически-гипоксические дыхательные тренировки как потенциальный способ реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт

Т. М. Алексеева¹, П. Д. Ковзелев¹, М. П. Топузова¹,
Т. В. Сергеева^{2,3,4}, П. П. Трегуб⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное
учреждение здравоохранения «Городская больница Святой
преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
Государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

Контактная информация:

Алексеева Татьяна Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: atmspb@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
23.07.18 и принята к печати 24.01.19.*

Резюме

Данный обзор включает описание применения дыхательных тренировок в условиях гипоксии, особенностей пермиссивной гиперкапнии и обобщает имеющиеся данные о механизмах нейропротекторного эффекта при сочетанном использовании гипоксии и гиперкапнии. Приведены сведения о практическом применении данного вида тренировок при различных заболеваниях. Обсуждены технические стороны вопроса, возможности применения индивидуальных дыхательных тренажеров, оптимальные параметры воздействия и состава дыхательной смеси. С учетом предполагаемой эффективности воздействия рассмотрена возможность трансляции этого вида дыхательных тренировок в рутинную медицинскую практику реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт.

Ключевые слова: гипоксия, гиперкапния, реабилитация, инсульт, нейропротекция

Для цитирования: Алексеева Т. М., Ковзелев П. Д., Топузова М. П., Сергеева Т. В., Трегуб П. П. Гиперкапнически-гипоксические дыхательные тренировки как потенциальный способ реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):134–142. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-134-142

Hypercapnic-hypoxic respiratory training as a method of post-conditioning in stroke survivors

T. M. Alekseeva¹, P. D. Kovzelev¹, M. P. Topuzova¹,
T. V. Sergeeva^{2,3,4}, P. P. Tregub⁵

¹Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

²Municipal Hospital #3, St Petersburg, Russia

³St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

⁴St Petersburg State Pediatrics Medical University,
St Petersburg, Russia

⁵Krasnoyarsk State Medical University
n. a. V. F. Voyno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:

Tatiana M. Alekseeva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: atmspb@mail.ru

Received 23 July 2018;
accepted 24 January 2019.

Abstract

The paper summarizes data on the use of respiratory training under hypoxia, features of permissive hypercapnia, and the potential mechanisms of neuroprotective effect in the combined use of hypoxia and hypercapnia. The paper provides information about the practical application of this training in various diseases. The technical aspects, the possibility of using individual respiratory simulators, the optimal parameters of exposure and the composition of the gas are discussed. Considering the expected effectiveness we assume that this type of respiratory training can be used in the routine medical rehabilitation practice post-stroke survivors.

Key words: hypoxia, hypercapnia, rehabilitation, stroke, neuroprotection

For citation: Alekseeva TM, Kovzelev PD, Topuzova MP, Sergeeva TV, Tregub PP. Hypercapnic-hypoxic respiratory training as a method of post-conditioning in stroke survivors. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(2):134–142. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-134-142

Введение

Цереброваскулярные заболевания, в частности острый инсульт, являются одной из основных проблем современной мировой медицины [1]. Для ишемического инсульта (ИИ) характерны высокая летальность, инвалидизация, социальная дезадаптация и большие экономические потери [2]. В Российской Федерации заболеваемость ИИ составляет около 450 000 новых случаев в год, а смертность от инсульта остается высокой и составляет 1 300 случаев на 1 миллион жителей в год, при этом 47 000 человек ежегодно становятся инвалидами [3]. Согласно имеющимся данным, пациенты после ИИ нуждаются в уходе и посторонней помощи в 31 % случаев, не имеют возможности самостоятельно передвигаться в 20 % и лишь 10 % пациентов могут вернуться к прежней работе [3].

Реабилитация пациентов, перенесших ИИ, является сложной медицинской проблемой. Восста-

новительное лечение начинается в максимально ранние сроки, в первые 24–48 часов от момента госпитализации еще в палате интенсивной терапии или реанимации [4, 5]. В программу реабилитации включаются (при наличии показаний) мероприятия по стимуляции глотания, восстановлению речи, ранней вертикализации, ранней мобилизации, сенсорной стимуляции и профилактике осложнений. После стабилизации состояния пациента начинаются более активные реабилитационные мероприятия в виде дыхательной гимнастики, активных и пассивных физических упражнений [6].

В нейрореабилитации применяется комплексный мультидисциплинарный подход, включающий медикаментозную терапию и немедикаментозные методы воздействия [4–6]. Используются новые технологии, в том числе компьютеризованные роботы-ортезы, механические тренажеры, экзоскелеты, методики виртуальной реальности и другое [7, 8].

Серьезность проблемы восстановления утраченных функций после инсульта и высокая стоимость реабилитационного оборудования при его невысокой эффективности обуславливают актуальность поиска новых методов реабилитации.

С учетом большого опыта гипоксических, гиперкапнических, а также их сочетанных воздействий на человека одним из возможных вариантов для комплексного лечения и реабилитации после ИИ может стать метод гипоксически-гиперкапнических тренировок. Описание этого метода не будет являться полным, если не затронуть тему становления изолированных гипоксических воздействий и пермиссивной гиперкапнии.

Гипоксические воздействия

Исторически гипоксические воздействия впервые описаны в начале XX века на примере нахождения человека в высокогорье. Гипоксия оказывает на сердечно-сосудистую систему как положительные, так и отрицательные эффекты, которые зависят от показателей высоты над уровнем моря, скорости подъема и спуска, а также продолжительности воздействия. Гипервентиляция, гипоксическая легочная вазоконстрикция, полицитемия, увеличение плотности капиллярной сети и активности внутриклеточных ферментов считаются устоявшимися физиологическими ответами на пребывание человека в высокогорье [9]. Существенной проблемой нахождения на высоте более 3000 метров над уровнем моря является возможность развития горной болезни, а также трудозатратность метода и необходимость больших финансовых инвестиций [10]. При этом подъем на высоту 1200–2650 метров оказывает на организм человека более мягкое действие, чем пребывание на высокогорье. У жителей данных горных районов артериальное давление на 10–15 мм рт. ст. ниже, чем у жителей равнин, то есть имеется антигипертензивный эффект [11]. Кроме того, среди данной категории людей менее распространена ишемическая болезнь сердца [12, 13]. У лиц, постоянно не проживающих в условиях среднегорья, но находящихся в таких условиях с терапевтической целью, снижается уровень артериального давления, вероятно, за счет уменьшения активности симпатoadреналовой системы и активности ренина [14, 15].

Поскольку наиболее естественным и логичным вариантом для создания эффектов гипоксического гипобарического стимула (имитации подъема в горы) стала гипобарическая гипокситерапия в барокамерах, то изначально данный метод и получил наибольшую распространенность [10, 16, 17]. Первые работы были выполнены еще в 1930–1940-х годах,

в основном специалистами авиационной медицины [18]. Позже данный метод начали применять с терапевтической целью у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Чаще всего это осуществлялось посредством каждодневных сеансов в многоместных барокамерах. Пациенты «поднимались на высоту» до 3500 метров, находились там от получаса до нескольких часов в день, курс лечения составлял от 10 до 30 дней. Снижение артериального давления отмечалось у 60 % лиц с гипертонической болезнью [18, 19].

К сожалению, применение барокамерных гипобарически-гипоксических тренировок как с профилактической целью, так и с лечебной имеет определенные риски. Быстрый подъем на уровень высокогорья может приводить к чрезмерной активации симпатической нервной системы и, как следствие, развитию острой горной болезни [21]. Наиболее частыми побочными эффектами барокамерного «подъема» до высоты 2800 метров являлись приступы стенокардии, головной боли, нарушения сердечного ритма, они возникали у трети пациентов [19]. Отечественный ученый Ю. М. Караш и соавторы [10], а также ряд зарубежных исследователей [20] предполагают, что нормобарическая гипоксия переносится человеком примерно в 4 раза лучше, чем гипобарическая гипоксия, сохраняя при этом свою терапевтическую широту воздействия. Создаваемая при обычном атмосферном давлении гипоксия полностью исключает возможность декомпрессионных расстройств, которые иногда возникают даже при «подъеме» на небольшую высоту [23]. При этом метод нормобарических гипоксических тренировок (НГТ) более безопасен и физиологичен, гораздо более прост технически и не требует столь высоких экономических затрат. Недостатки метода барокамерных и иных гипобарических гипоксических тренировок, наряду с явными преимуществами нормобарической гипоксии, побудили исследователей к интенсивному изучению последней, которая и стала основным способом применения гипоксических тренировок в клинической практике [23].

Практическое терапевтическое применение НГТ больше всего распространено на территории России и стран СНГ. Данный метод исследуется и применяется для лечения и профилактики различных заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем [10]. В частности, имеются сообщения о положительном влиянии НГТ на течение ишемической болезни сердца [24, 25], в кардиореабилитации после чрескожных коронарных вмешательств [26], уменьшении выраженности артериальной гипертензии при гипертонической болезни [27–29], а также в предоперационной подготовке

при коронарном шунтировании [30]. Имеется ряд работ, сообщающих об эффективности НГТ в коррекции метаболических нарушений и, в частности, о ее антиатеросклеротическом эффекте [31, 32]. Еще одним вариантом применения НГТ является лечение заболеваний дыхательной системы: хронической обструктивной болезни легких [33, 34], бронхиальной астмы [35], затяжных и рецидивирующих бронхитов у детей [36]. НГТ получают все большее распространение при лечении хронической ишемии мозга, гипертонической энцефалопатии, неврологических расстройств [37–39]. Опубликованы оптимистичные данные о применении интервальной нормобарической гипоксии в восстановительном периоде ИИ [40, 41]. Тем не менее даже с учетом хорошей переносимости и предполагаемого широкого терапевтического эффекта требуется дальнейшее изучение НГТ с проведением мультицентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Гиперкапния

В настоящее время значительно возрос интерес к изучению терапевтического эффекта допустимой или пермиссивной гиперкапнии (ПГ). ПГ — это целенаправленное повышение содержания углекислого газа в альвеолярном воздухе (PetCO_2), в которых он оказывает протективное воздействие. Допустимы пределы от 45 до 60 мм рт. ст., что соответствует 5–8% концентрации в общей дыхательной смеси. Многие авторы подтвердили, что углекислый газ оказывает протекторное действие на головной мозг при ишемическом повреждении в экспериментах на животных [42–44]. В одном из недавних исследований ПГ использовали в лечении пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния. Продemonстрировано увеличение мозговой перфузии на 46% с постепенным возвратом в течение 6 часов к исходным значениям объемной скорости кровотока без «эффекта отскока». Показательно, что при этом не наблюдался повторный ишемический эпизод вследствие вазоспазма [45]. В двух РКИ получены оптимистичные данные по использованию более низких дыхательных объемов при искусственной вентиляции легких и ПГ у пациентов при лечении острого респираторного дистресс-синдрома [46, 47]. ПГ применяют для лечения астматического статуса у пациентов с бронхиальной астмой в Европе и в Северной Америке [48, 49]. В недавнем исследовании при острой респираторной недостаточности у недоношенных детей провели сравнительный анализ эффективности ПГ с обычной стратегией вентиляции с дексаметазоном и плацебо-контролем [50]. Несмотря на то, что исследование было прекра-

щено из-за нежелательных явлений в группе применения дексаметазона, ПГ уменьшала потребность во вспомогательной вентиляции при 36-недельном гестационном возрасте с 16% до 1%.

Гиперкапнически-гипоксические дыхательные тренировки

Было обнаружено, что сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии (гиперкапническая гипоксия — ГГ) максимально увеличивает резистентность организма к острой гипоксии и более эффективно снижает неврологические нарушения при субтотальной ишемии головного мозга по сравнению с их изолированным воздействием у животных [51, 52]. Гиперкапнически-гипоксические тренировки приводят к уменьшению неврологического дефицита (в 18 раз по шкале Menves), в частности, двигательных и координационных нарушений, возникающих после ишемического повреждения головного мозга в эксперименте на крысах [53].

Известно, что механизмы нейропротекторного эффекта сочетанного воздействия гипоксии и гиперкапнии реализуются практически на всех уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом, организменном [54–60]. Во всех упомянутых выше работах авторы использовали приблизительно одинаковый состав газовой смеси. Содержание углекислоты в азотной газовой смеси было на уровне 50 мм рт. ст. (парциальная концентрация 7%), давление кислорода составляло в среднем 90 мм рт. ст. (парциальная концентрация 13%), остальной объем был заполнен инертным азотом. Экспериментально по времени выживания животных в условиях гипоксии и некоторым другим параметрам было установлено, что оптимальное время тренировки составляет 20 минут, двукратные суточные тренировки не имеют преимуществ перед однократными, постоянное нахождение в условиях ГГ более эффективно по сравнению с тренировками ГГ, прерывающимися периодами реоксигенации [54].

Известно, что механизмы адаптации организма к гипоксии во многом базируются на эффекте накопления транскрипционного фактора 1-альфа, индуцируемого гипоксией (Hypoxia-inducible factor 1-alpha — HIF-1 α) [61]. Этот белок является субъединицей гетерогенного фактора транскрипции — фактора, индуцируемого гипоксией 1 (Hypoxia-inducible factor 1 — HIF-1), который играет важную роль в клеточном ответе на системную гипоксию у всех млекопитающих [62]. Авторами было обнаружено, что сочетание гипоксии и гиперкапнии увеличивает уровень HIF-1 α и, вероятно, как следствие, эритропоэтина в гомогенате мозга крыс сильнее, чем их изолированное воздействие [56]. Такая

тенденция к потенцированию гиперкапнией нейропротекторных эффектов гипоксии была отмечена и в других исследованиях. Так, воздействие ГГ приводило к увеличению продукции эндотелиального фактора роста сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF), белка теплового шока 70 (Heat shock proteins — HSP-70) и кальцийсвязывающего белка астроцитарной глии 100 В (Calcium-binding protein S-100B) [57]. Показано, что митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы и A1-рецепторы к аденозину играют важную роль в осуществлении нейропротекторного эффекта ГГ [58]. Также сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии максимально увеличивает экспрессию шаперона глюкозо-регулируемого белка (glucose-regulated protein 78, GRP-78) и транскрипционного фактора NF-kb (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), являющихся ключевыми звеньями адаптивной ветви при стрессе эндоплазматического ретикулама нейронов при инсульте [59]. Еще одним вероятным нейропротекторным механизмом действия ГГ является ингибирование апоптоза перинфарктной области ишемии мозга [60].

Некоторые работы были посвящены применению гипоксически-гиперкапнического лечения в клинической практике. Крупных исследований на здоровых добровольцах не проводилось, вероятно, это может быть связано с уже имеющимися данными о хорошей переносимости НГТ. Имеется небольшое пилотное исследование, в котором показана хорошая переносимость тренировок с ГГ. Длительность воздействия составляла 20 минут в день на протяжении 3–4 недель. Концентрация газов в альвеолярном воздухе во время тренировки находилась на уровне около 6% CO₂ и 15% O₂, как и в описанных выше экспериментальных работах [65].

В исследовании Р. С. Винитской и соавторов гипоксически-гиперкапническая тренировка проведена у 94 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, в возрасте 18–71 лет. Отмечено значительно более выраженное увеличение альвеолярной вентиляции, проходимости дыхательных путей и оксигенации артериальной крови, чем при одном только гипоксическом обучении [63]. Аналогично Т. С. Лазица и Н. А. Морозова обнаружили, что гипоксическая тренировка с примесью CO₂ повышает эффективность аэрозольной терапии при лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Авторы определили, что примесь 2% CO₂ составляет оптимальную концентрацию для аэрозольной терапии [64].

Опубликованы данные, свидетельствующие об эффективности ГГ в лечении хронической ишемии головного мозга атеросклеротического генеза,

выражающиеся в улучшении вегетативных и когнитивных функций [66].

В серии клинических исследований отмечена эффективность сочетания гипоксии и гиперкапнии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, астенического синдрома, вегетативной дисфункции, синдрома гиперреактивности с дефицитом внимания, неврозов, нейрогенного мочевого пузыря [67–71].

В то же время РКИ по оценке эффективности гиперкапнически-гипоксических тренировок в реабилитации пациентов с ИИ не проводилось. Вероятно, это связано с техническими трудностями, необходимостью использования малодоступных газовых смесей с определенным содержанием кислорода и углекислого газа, отсутствием достаточной доклинической научной базы.

Сейчас решение этой проблемы возможно благодаря использованию индивидуальных дыхательных тренажеров, которые обладают возможностью моделировать гиперкапническую гипоксию по принципу возвратного дыхания. Они отличаются друг от друга по ряду технических параметров, принципам действия, концентрацией CO₂ и O₂ в конечной смеси, аналитическими возможностями и по другим показателям [72, 73]. У современных индивидуальных дыхательных тренажеров реализована возможность плавной регулировки заданного режима воздействия, контроля концентрации газов в смеси, что позволяет обеспечить персонализированный подход к каждому конкретному пациенту с учетом его функциональных резервов. Одним из наиболее технически развитых приборов данного класса является лечебно-диагностический комплекс «Карбоник» [74, 75]. Он позволяет проводить тренировки пациента с использованием биологической обратной связи, оценку кардиореспираторного резерва, кардио- и цереброваскулярной реактивности. Это дает возможность объективно оценивать динамику тренировок дополнительно к клиническим и параклиническим методам, а также оценить риск развития ИИ по показателям цереброваскулярной реактивности, снижение которой признано фактором риска развития ИИ и смерти [76, 77].

Метод гиперкапнически-гипоксических тренировок можно рассматривать в качестве потенциально перспективного для трансляции в область медицинской нейрореабилитации. Однако эффективность клинического применения данного метода для восстановления пациентов, перенесших инсульт, требует объективного подтверждения. Также необходимы детализация показаний и противопоказаний к применению, разработка подробных протоколов воздействия с учетом возраста, пола, сопутствующей патологии и клинической ситуации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–254.
2. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Айриян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2005;1:10–12. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Ayriyan NYu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2005;1:10–12. In Russian].
3. Скворцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П., Камкин Е. Г., Бойко Е. Л., Алякин Б. Г. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4–10. <https://doi.org/10.17116/profmed20182114-10> [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Bojko EL, Alekhan BG et al. Reducing mortality from acute disorders of cerebral circulation as a result of the implementation of measures to improve the medical care of patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Preventive Medicine*. 2018;21(1):4–10. In Russian].
4. Стаховская Л. А. Инсульт. Руководство для врачей. Под редакцией С. В. Котова. МИА; 2014, 400 с. [Stakhovskaya LA. Stroke. A guide for doctors. Edited by SV Kotov. MIA; 2014, 400 p. In Russian].
5. Рекомендации по ведению больных с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками Европейского общества по борьбе с инсультами (ESO). *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507. Интернет-ресурс URL: <http://nsicu.ru/uploads/attachment/file/61/StrokeGuidelinesRussian.pdf> (рус. яз.) <http://www.karger.com/Article/Pdf/131083>. [Guidelines on the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attack by European Society of Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507. [Electronic source] URL: <http://nsicu.ru/uploads/attachment/file/61/StrokeGuidelinesRussian.pdf>. In Russian].
6. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой у взрослых. Интернет-ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146> [Clinical guidelines on the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. [Electronic resource] URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146>. In Russian].
7. Котов С. В., Турбина Л. Г., Бобров П. Д., Фролов А. А., Павлова О. Г., Курганская М. Е. и др. Применение комплекса «Интерфейс “мозг–компьютер” и экзоскелет» и техники воображения движения для реабилитации после инсульта. *Альманах клинической медицины*. 2015;39. [Kotov SV, Turbina LG, Bobrov PD, Frolov AA, Pavlova OG, Kurganskaya ME et al. Use of the “brain–computer interface” complex and exoskeleton” and the imaging techniques of movement for rehabilitation after a stroke. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;39. In Russian].
8. Гусарова С. А., Стяжкина Е. М., Гуркина М. В., Чесникова Е. И., Сычева А. Ю. Новые технологии кинезитерапии в реабилитации пациентов с постинсультными двигательными нарушениями. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016;93(2):4–8. <https://doi.org/10.17116/kurort201624-8> [Gusarova SA, Styazkina EM, Gurkina MV, Chesnikova EI, Sycheva AYU. New technologies of kinesitherapy in the rehabilitation of patients with post-stroke motor disorders. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult = Issues of Balneology, Physiotherapy and exercise*. 2016;93(2):4–8. In Russian].
9. West JB. High altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1229–1237.
10. Караш Ю. М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. Под редакцией Р. Б. Стрелкова, А. Ю. Чиждова. М.: Медицина, 1988. 352 с. [Karash YuM. Normobaric hypoxia in the treatment, prevention and rehabilitation. Edited by RB Strelkov, AYU Chizhov. M.: Medicine, 1988. 352 p. In Russian].
11. Миррахимов М. М., Руденко Р. И., Мураталиев Т. М. Клинико-инструментальная характеристика первичной высокогорной артериальной легочной гипертензии. *Кардиология*. 1976;10:56–61. [Mirrahimov MM, Rudenko RI, Murataliev TM. Clinical and instrumental characteristics of primary alpine arterial pulmonary hypertension. *Cardiology*. 1976;10:56–61. In Russian].
12. Мейманалиев Т. С. Распространенность ишемической болезни сердца и ее диагностических признаков в популяции горцев. *Здравоохранение Киргизии*. 1979;6:13–17. [Meimanaliev TS. The prevalence of coronary heart disease and its diagnostic features in the highlander population. *Health Care Kyrgyzstan*. 1979;6:13–17. In Russian].
13. Ruiz L, Penalzoza D. Altitude and hypertension. *Mayo Clin Proc*. 1977;52(7):442–445.
14. Потиевская В. И. Механизмы терапевтического и профилактического действия адаптации к гипоксии при артериальной гипертензии. *Физиол. журн*. 1993;39(2):94–107. [Potievskaya VI. Mechanisms of therapeutical and preventive effects of hypoxia in hypertension. *Journal of Physiology*. 1993;39(2):94–107. In Russian].
15. Chen CY, Tsa YL, Kao CL, Lee SD, Wu MC, Mallikarjuna K et al. Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK_PGC_alpha signaling. *Chin J Physiol*. 2010;53(1):62–71.
16. Belaidi E, Ramond A, Joyeux Faure M. Contrasting effects of intermittent hypoxia on myocardial ischemic tolerance Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications. Nova Science Publishers. 2009;3–18.
17. Ostadal B, Kolar F. Cardiac adaptation to chronic high-altitude hypoxia: beneficial and adverse effects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;158(2–3):224–236.
18. Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent states (CIS): history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol*. 2002;3(2):205–221.
19. Рафибекова И. С., Джумангулова А. С., Усубалиев Н. Н. Лечение гипертонической болезни гипобарической барокамерной гипоксией и среднегорным климатом. XIX Всесоюзный съезд терапевтов. Ташкент. 1987;3:29–30. [Rafibekova IS, Dzhumangulova AS, Usubaliev NN. Treatment of hypertension with hypobaric pressure chamber hypoxia and mid-mountain climate. XIX All-Union Congress of Physicians. Tashkent. 1987;3:29–30. In Russian].
20. Meerson FZ, Malyshev IYu. Adaptation to stress increases the heart resistance to ischemic and reperfusion arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(3):299–303.
21. Reeves JT, Weil JV. Chronic mountain sickness. A view from the crow's nest. *Adv Exp Med Biol*. 2001;502:419–437.
22. Burtcher M, Mairer K, Wille M, Gatterer H, Ruedl G, Faulhaber M et al. Short-term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? *Sleep Breath*. 2012;16(2):435–442.
23. Сereбровская Т. В., Шатило В. Б. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболе-

ваний сердечно-сосудистой системы. Обзор. Кровообіг та гемостаз. 2014;(1–2):16–33. [Serebrovskaya TV, Shatilov VB. Experience of using interval hypoxia for the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system. Overview. Blood Circulation and Hemostasis. 2014;(1–2):16–33. In Russian].

24. Bartscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Pühringer R. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2004;96(2):247–254.

25. Tinkov AN, Aksenov VA. Effects of intermittent hypobaric hypoxia on blood lipid concentrations in male coronary heart disease patients. *High Alt Med Biol*. 2002;3(3):277–282.

26. Карпова Э. С., Котельникова Е. В., Лямина Н. П. Ишемическое preconditioning и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Рос. кардиол. журн*. 2012;4:104–108. [Karpova ES, Kotelnikova EV, Lyamina NP. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in cardiac rehabilitation programs for patients with coronary heart disease after percutaneous coronary interventions. *Ros Cardiol J*. 2012;4:104–108. In Russian].

27. Мухарьямов Ф. Ю., Смирнова М. И., Бедритский С. А. Интервальные гипоксические тренировки при артериальной гипертензии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2006;2:5–6. [Muharlyamov FYu, Smirnova MI, Bedritsky SA. Interval hypoxic training for arterial hypertension. *Questions of Balneology, Physiotherapy and Physical Therapy*. 2006;2:5–6. In Russian].

28. Симоненко В. Б., Ермолаев А. Л., Потиевская В. И., Степанянц О. С. Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различной вариабельностью артериального давления. *Клиническая медицина*. 2003;81(11):35–38. [Simonenko VB, Ermolaev AL, Potievskaya VI, Stepaniants OS. Hypoxic therapy of arterial hypertension in patients with different blood pressure variability. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(11):35–38. In Russian].

29. Velizhanina IA, Evdokomova OA, Gapon LI, Vdovenko SV. The response to normoxic hypoxia and its duration in arterial hypertension patients as shown by a prospective study. *Klin Med (Mosk)*. 2002;80(5):22–26.

30. Рачок Л. В., Дубовик Т. А., Булгак А. Г. Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической кардиомиопатией. *Кардиология в Беларуси*. 2011;17:28–45. [Rachok LV, Dubovik TA, Bulgak AG. Use of intermittent normobaric hypoxotherapy in preoperative preparation for coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiology in Belarus*. 2011;17:28–45. In Russian].

31. Tekin D, Chou E, Xi L. Intermittent hypoxia and atherosclerosis. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*. 2012;29–45.

32. Morishima T, Hasegawa Y, Sasaki H. Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014. doi:10.1111/cpf.12133

33. Bartscher M, Haider T, Domej W, Linser T, Gatterer H, Faulhaber M et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;165(1):97–103.

34. Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens*. 2009;27(8):1527–1532.

35. Борукаева И. Х. Патологическое обоснование применения интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерапии при бронхиальной астме. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2011;5. [Borukaeva IKh. The pathophysiological substantiation grounds for the use of interval

hypoxic training and enteral oxygenotherapy in bronchial asthma. PhD thesis. 2011;5. In Russian].

36. Фесенко М. С., Лисяна Т. О. Підхід до використання гіпоксичної стимуляції при затяжних та рецидивуючих бронхітах у дітей раннього віку. *Фізіол. журн*. 1992;38(5):31–33. [Fesenko MS, Lisyana TO. Hypoxic stimulation in prolonged and recurrent bronchitis in young children. *Physiology Journal*. 1992;38(5):31–33. In Ukrainian].

37. Агаджанян Н. А., Двоеносов В. Г. Возрастные особенности реакции кардиореспираторной системы на комбинированное воздействие гипоксии и гиперкапнии. *Общая реаниматология*. 2005;1(2):40–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-2-40-44>. [Agadzhanian NA, Dvoenosov VG. Age-related features of the cardiorespiratory system response to the combined effects of hypoxia and hypercapnia. *General Resuscitation*. 2005;1(2):40–44. In Russian].

38. Горанчук В. В., Сапова Н. И., Иванов А. О. Гипокситерапия. СПб.: Элби-СПб, 2003. 536 с. [Goranchuk VV, Sapova NI, Ivanov AO. Hypoxic therapy. St Petersburg: Elbi-SPb, 2003. 536 p. In Russian].

39. Шевченко Ю. Л. (ред.) Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника. СПб.: Элби-СПб, 2000. 384 с. [Shevchenko YuL (ed.) Hypoxia: adaptation, pathogenesis, clinic. St Petersburg: Elbi-SPb, 2000. 384 p. In Russian].

40. Солкин А. А., Белявский Н. Н., Кузнецов В. И., Лялик А. И., Ширко О. В. Изменения состояния внутрисосудистой интеграции у пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде при применении интервальной нормобарической гипокситерапии. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 69-й научной сессии сотрудников университета. УО «Витебский государственный медицинский университет». 2014;357–358. [Solkin AA, Belyavsky NN, Kuznetsov VI, Lyalik AI, Shirko OV. Changes in the state of intramammary integration in patients with ischemic stroke in the recovery period with the use of interval normobaric hypoxic therapy. *Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy. Materials of the 69th scientific session of the university staff. Vitebsk State Medical University*. 2014;357–358. In Russian].

41. Кузнецов В. И., Солкин А. А., Белявский Н. Н. Эффективность использования интервальной нормобарической гипокситерапии у пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013;12(3):37–42. [Kuznetsov VI, Solkin AA, Belyavsky NN. The effectiveness of the use of interval normobaric hypoxic therapy in patients with ischemic stroke in the recovery period. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2013;12(3):37–42. In Russian].

42. Tao T, Liu Y, Zhang J. Therapeutic hypercapnia improves functional recovery and attenuates injury via antiapoptotic mechanisms in a rat focal cerebral ischemia/reperfusion model. *Brain Res*. 2013;1533:52–62.

43. Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics*. 1995;95(6):868–874.

44. Zhou Q, Cao B, Niu L, Cui X, Yu H, Liu J et al. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia reperfusion injury in rats. *Anesthesiology*. 2010;112(2):288–297.

45. Westermaier T, Stetter C, Kunze E, Willner N, Holzmeier J, Kilgenstein C et al. Controlled transient hypercapnia: a novel approach for the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg*. 2014;121(5):1056–1062.

46. Bartscher M, Mairer K, Wille M, Gatterer H, Ruedl G, Faulhaber M et al. Short-term exposure to hypoxia for work and

leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? *Sleep and Breathing*. 2012;16(2):435–442.

47. Brower RG, Matthys MA, Morris A. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301–1308.

48. Gupta D, Keogh B, Chung KF, Ayres J, Harrison D, Golfrad C et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2005;9(3):14–24.

49. Peters J, Stupka J, Singh H, Rossrucker J, Angel LF, Melo J et al. Status asthmaticus in the medical intensive care unit: a 30-year experience. *Respir Med*. 2012;106(3):344–348.

50. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2002;141(3):370–374.

51. Tregub P, Kulikov V, Beshpalov A. Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats. *Pathophysiology*. 2013;20(3):165–170.

52. Tregub PP, Kulikov VP, Beshpalov AG, Vvedensky AJ, Osipov IS. Neuroprotective effects of individual or combined exposure to hypoxia and hypercapnia in the experiment. *Bull Exp Biol Med*. 2013;155(3):327–329.

53. Куликов В. П., Бешпалов А. Г., Якушев Н. Н. Эффективность тренировок с гиперкапнической гипоксией в реабилитации ишемического повреждения головного мозга в эксперименте. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;2:59–61. [Kulikov VP, Beshpalov AG, Yakushev NN. The effectiveness of training with hypercapnic hypoxia in the rehabilitation of ischemic brain damage in the experiment. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2008;2:59–61. In Russian].

54. Куликов В. П., Осипов И. С., Трегу́б П. П. Оптимальные параметры воздействия гиперкапнической гипоксии для увеличения резистентности к острой гипоксии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2015;49(5):25–28. [Kulikov VP, Osipov IS, Tregub PP. Optimal parameters of hypercapnic hypoxia effect for increasing resistance to acute hypoxia. *Aerospace and Ecology Medicine*. 2015;49(5):25–28. In Russian].

55. Murphy BJ. Regulation of malignant progression by the hypoxia-sensitive transcription factors HIF-1alpha and MTF-1. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004;139(3):495–507.

56. Куликов В. П., Трегу́б П. П., Ковзелев П. Д., Дорохов Е. А., Белоусов А. А. Гиперкапния — альтернативный гипоксии сигнальный стимул для повышения HIF-1 α и эритропоэтина в головном мозге. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;3:34–37. [Kulikov VP, Tregub PP, Kovzelev PD, Dorokhov EA, Belousov AA. Hypercapnia — an alternative hypoxia signal stimulus for increasing HIF-1 α and erythropoietin in the brain. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = Pathophysiology and Experimental Therapy. 2015;3:34–37. In Russian].

57. Бешпалов А. Г., Трегу́б П. П., Куликов В. П., Пиянзин А. И., Белоусов А. А. Роль VEGF, HSP-70 и белка S-100B в механизмах потенцирования гиперкапнией нейропротекторного эффекта гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;57(2):24–27. [Beshpalov AG, Tregub PP, Kulikov VP, Piyanzin AI, Belousov AA. Role of VEGF, HSP-70 and S-100B protein in the mechanisms of hypercapnia potential potentiation of the neuroprotective effect of hypoxia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = Pathophysiology and Experimental Therapy. 2014;57(2):24–27. In Russian].

58. Трегу́б П. П., Куликов В. П., Степанова Л. А., Забродина А. С., Нагибаева М. Е. Роль аденозиновых A1-рецепторов и митохондриальных K⁺АТФ-каналов в механизме увеличения резистентности к острой гипоксии при сочетании воздействия гипоксии и гиперкапнии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;58(4):48–52. [Tregub PP, Kulikov VP, Stepanova LA, Zabrodina AS, Nagibaeva ME. The role of adenosine A1 receptors and mitochondrial K⁺ ATP channels in the mechanism of increasing resistance to acute hypoxia when combined with hypoxia and hypercapnia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = Pathophysiology and Experimental Therapy. 2014;58(4):48–52. In Russian].

59. Трегу́б П. П., Куликов В. П., Мотин Ю. Г., Нагибаева М. Е., Забродина А. С. Стресс эндоплазматического ретикулума нейронов при инсульте максимально ограничивается сочетанием гиперкапнии и гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(4):457–461. [Tregub PP, Kulikov VP, Motin YuG, Nagibaeva ME, Zabrodina AS. The stress of the endoplasmic reticulum of neurons in stroke is maximally limited by the combination of hypercapnia and hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(4):457–461. In Russian].

60. Трегу́б П. П., Малиновская Н. А., Куликов В. П., Салмина А. Б., Нагибаева М. Е., Забродина А. С. и др. Ингибирование апоптоза — потенциальный механизм повышения ишемической толерантности мозга при сочетании воздействия гиперкапнии и гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(5):606–609. [Tregub PP, Malinovskaya NA, Kulikov VP, Salmina AB, Nagibaeva ME, Zabrodina AS et al. Inhibition of apoptosis is a potential mechanism of increasing ischemic tolerance of the brain with combined effects of hypercapnia and hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(5):606–609. In Russian].

61. Murphy BJ. Regulation of malignant progression by the hypoxia-sensitive transcription factors HIF-1alpha and MTF-1. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004;139(3):495–507.

62. Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:551–578. doi:10.1146/annurev.cellbio.15.1.551

63. Vinitskaia RS, Davidov EG, Ctruchkov PV. Hypoxic and hypercapnic gas mixtures in complex treatment and rehabilitation of patients with chronic obstructive diseases. In: *Intermittent Hypoxic Training: Effectiveness and Mechanisms of Action*. Institute of Physical Culture, Kiev, 1992. P. 62–64.

64. Lasitsa TS, Morozova NA. The rationale for the use of a hypercapnic mixture in the aerosol therapy of patients with diseases of the lungs. *Probl Tuberk*. 1990;5:44–48. In Russian].

65. Куликов В. П., Бешпалов А. Г., Якушев Н. Н. Состояние мозговой гемодинамики при долговременной адаптации к гиперкапнической гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2008;2:191–197. [Kulikov VP, Beshpalov AG, Yakushev NN. The state of cerebral hemodynamics with long-term adaptation to hypercapnic hypoxia. *Russian Physiological Journal*. n. a. I. M. Sechenov. 2008;2:191–197. In Russian].

66. Царев А. Ю., Куницына Л. А., Ежов В. В., Колесникова Е. Ю., Платунова Т. Е., Черныш Д. А. и др. Динамика показателей внешнего дыхания, вегетативных и когнитивных функций под влиянием нормобарических гипоксически-гиперкапнических тренировок у больных хронической ишемией мозга атеросклеротического генеза. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2017;23(1):28–33. [Tsarev AYU, Kunitsyna LA, Yezhov VV, Kolesnikova EYu, Platunova TE, Chernysh DA. The dynamics of external respiration, vegetative and cognitive functions under the influence of normobaric hypoxic-hypercapnic training in patients with chronic cerebral ischemia of atherosclerotic genesis. *Vestnik Phizioterapii i Kurortologii*

= Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2017;23(1):28–33. In Russian].

67. Текутьева Н. А., Сороштанова Е. В., Михеева Н. М., Выходцева Г. И., Лобанов Ю. Ф. Применение гипоксически-гиперкапнических тренировок на дыхательном тренажере «Карбоник» в лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. Фундаментальные исследования. 2014;10(2):371–374. [Tekutyeva NA, Seroshtanova EV, Mikheeva NM, Vykhotseva GI, Lobanov YuF. The use of hypoxic-hypercapnic training on the respiratory simulator “Carbonic” in the treatment of neurogenic dysfunction of the bladder in children. Fundamental’nye Issledovaniya = Fundamental Research. 2014;10(2):371–374. In Russian].

68. Чудимов В. Ф., Куликов В. П., Куропятник Н. И., Бойко Е. А., Шадрин Е. Н., Воранкова Е. И. Применение гипоксически-гиперкапнических тренировок у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью для коррекции проблем школьной дезадаптации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011;147(3):36–39. [Chudimov VF, Kulikov VP, Kuropyatnik NI, Boyko EA, Shadrina EN, Vorankova EI. The use of hypoxic-hypercapnic training in children with attention deficit hyperactivity disorder for correcting the problems of school disadaptation. Voprosy balneologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury. = Questions of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Training. 2011;147(3):36–39. In Russian].

69. Чудимов В. Ф., Куликов В. П., Куропятник Н. И., Бойко Е. А., Воронкова Е. И. Влияние гипоксически-гиперкапнических тренировок на самочувствие, активность, настроение и успеваемость школьников, отнесенных по состоянию здоровья к специальной медицинской группе по физкультуре. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2010;80(8):45–50. [Chudimov VF, Kulikov VP, Kuropyatnik NI, Boyko EA, Voronkova EI. The influence of hypoxic-hypercapnic training on the well-being, activity, mood and performance of schoolchildren, classified for health reasons to a special medical group for physical education. Lechebnaya Fizkultura i Sportivnaya Meditsina = Therapeutic Physical Training and Sports Medicine. 2010;80(8):45–50. In Russian].

70. Печкина К. Г., Куликов В. П., Щербаков П. Л., Лобанов Ю. Ф. Лечение хронического эрозивного гастродуоденита у детей с использованием гиперкапнической гипоксии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;65(1):28–30. [Pechkina KG, Kulikov VP, Shcherbakov PL, Lobanov YuF. Treatment of chronic erosive gastroduodenitis in children with hypercapnic hypoxia. Eksperimental’naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2011;65(1):28–30. In Russian].

71. Суховершин А. В., Пантин А. В., Суховершин Р. А., Кисарова Я. А., Куликов В. П., Беспалов А. Г. Восстановительное лечение больных неврастениями с применением гиперкапнической гипоксии в условиях бальнеологического курорта. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009;52(13):126–128. [Suhovershin AV, Pantin AV, Suhovershin RA, Kisarova YA, Kulikov VP, Bepalov AG. Restorative treatment of patients with neurasthenia with hypercapnic hypoxia in the conditions of a balneological resort. Sibirskiy Vestnik Psikiatrii i Narkologii = Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2009;52(13):126–128. In Russian].

72. Дышко Б. А. Индивидуальные средства для тренировок дыхательной системы. Медицина и спорт. 2006;5:36–37. [Dyshko BA. Individual means for training the respiratory system. Medicine and Sport. 2006;5:36–37. In Russian].

73. Дышко Б. А., Кочергин А. Б., Головачев А. И. Инновационные технологии тренировки дыхательной системы. М.: Теория и практика физической культуры и спорта; 2012. 122 с. [Dyshko BA, Kochergin AB, Golovachev AI. Innovative

technologies for training the respiratory system. M.: Theory and Practice of Physical Culture and Sports; 2012. 122 p. In Russian].

74. Куликов В. П., Беспалов А. Г. Устройство и способ создания гиперкапнии для оценки перфузионного резерва мозгового кровообращения. Эхография. 2002;3(2):160–164. [Kulikov VP, Bepalov AG. The device and method of creating hypercapnia for evaluation of perfusion reserve of cerebral circulation. Echography. 2002;3(2):160–164. In Russian].

75. [Электронный ресурс] URL: <http://carbonic.ru/LDK-KARBONIK/>

76. Portegies MLP, de Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality: the Rotterdam Study. Stroke. 2014;45(1):42–47.

77. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion. A systematic review and meta-analysis. Stroke. 2012;43(11):2884–2891.

Информация об авторах

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, заведующая научно-исследовательской лабораторией неврологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: atmspb@mail.ru;

Ковзев Павел Дмитриевич — ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kovzelev@bk.ru;

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: marcun@rambler.ru;

Сергеева Татьяна Васильевна — кандидат медицинских наук, СПбГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: tatyana_serg@mail.ru;

Трегуб Павел Павлович — кандидат медицинских наук, Алтайский медицинский институт последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: pfiza_asmu@mail.ru.

Author information

Tatiana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Head, Research Laboratory of Neurology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: atmspb@mail.ru;

Pavel D. Kovzelev, MD, Resident (Neurology), Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kovzelev@bk.ru;

Maria P. Topuzova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher, Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: marcun@rambler.ru;

Tatiana V. Sergeeva, MD, PhD, Municipal Hospital of St Elizaveta, St Petersburg State University, St Petersburg State Pediatrics Medical University, e-mail: tatyana_serg@mail.ru;

Pavel P. Tregub, MD, PhD, Altai Medical Institution of Postgraduate Training, Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V. F. Voyno-Yasenskii, e-mail: pfiza_asmu@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Коморбидные инсомния и артериальная гипертензия: патогенетические модели и перспективные биомаркеры

И. А. Фильченко^{1,2,3}, Л. С. Коростовцева¹,
Н. М. Терещенко², Ю. В. Свиричев^{1,2}, И. А. Вознюк⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова» Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение «Санкт-
Петербургский научно-исследовательский институт скорой
помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коростовцева Людмила Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812) 702–37–33.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
01.03.19 и принята к печати 20.04.19.

Резюме

В данной обзорной статье описаны основные механизмы возникновения и поддержания коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии с учетом актуальных патогенетических сценариев инсомнии, включающих концепцию симпатической активации, нейробиологическую модель инсомнии и трехфакторную модель. Результаты единичных клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи уровней артериального давления с гиперактивацией центральной нервной системы во время сна, характеризующейся по электроэнцефалографической активности в диапазоне β -спектра, и с показателями латентности сна. Тем не менее биологически активные вещества, опосредующие так называемое «нейрогенное воспаление», также играют значимую роль в поддержании гомеостаза при воздействии эндогенных и экзогенных стрессорных факторов. Функции интерлейкина-6, гамма-аминомасляной кислоты, субстанции P, мелатонина, серотонина и орексина в норме и в патологии позволяют высказать предположение об их участии в механизмах реализации взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии. Подчеркивается важность трактовки инсомнии в качестве отдельной нозологической единицы, сопутствующей артериальной гипертензии, и актуальность исследований молекулярных механизмов взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии с целью определения перспективных терапевтических мишеней и прогностических маркеров при конкретном патогенетическом сценарии.

Ключевые слова: инсомния, бессонница, артериальная гипертензия, биомаркер, нейрогенное воспаление

Для цитирования: Фильченко И. А., Коростовцева Л. С., Терещенко Н. М., Свиричев Ю. В., Вознюк И. А. Коморбидные инсомния и артериальная гипертензия: патогенетические модели и перспективные биомаркеры. Артериальная гипертензия. 2019;25(2): 143–157. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-143-157

Comorbid insomnia and arterial hypertension: pathogenetic models and promising biomarkers

I. A. Filchenko^{1,2,3}, L. S. Korostovtseva¹,
N. M. Tereshchenko², Y. V. Sviryaev^{1,2}, I. A. Voznjouk⁴

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology
and Biochemistry, St Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg I. I. Dzhanlidze Research Institute
of Emergency Medicine, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila S. Korostovtseva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

Received 1 March 2019;
accepted 20 April 2019.

Abstract

The review describes the major mechanisms for the initiation and maintenance of comorbid insomnia and arterial hypertension based on the relevant pathogenetic scenarios of insomnia such as the concept of sympathetic activation, the neurobiological model of insomnia, and stress-diathesis model (or 3-P model). The clinical data are lacking, and available clinical studies indicate the association between blood pressure levels and the hyperactivation of the central nervous system during sleep, characterized by electroencephalographic β -activity, and with sleep latency. However, biologically active substances involved in “neurogenic inflammation” also play a significant role in homeostasis maintenance following the exposure to endogenous and exogenous stress factors. The functions of interleukin-6, gamma-aminobutyric acid, substance P, melatonin, serotonin and orexin in normal and pathological conditions indicate their contribution to the development of comorbid insomnia and hypertension. We emphasize the role of insomnia as a separate nosological unit, comorbid with hypertension, as well as the importance of research of molecular mechanisms underlying the association between insomnia and arterial hypertension aimed at identification of therapeutic targets and prognostic markers.

Key words: insomnia; sleeplessness, hypertension, biomarker, neurogenic inflammation

For citation: Filchenko IA, Korostovtseva LS, Tereshchenko NM, Sviryaev YuV, Voznjouk IA. Comorbid insomnia and arterial hypertension: pathogenetic models and promising biomarkers. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(2):143–157. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-143-157

Введение

Инсомния характеризуется трудностями засыпания, поддержания сна или ранними пробуждениями, регистрируемыми 3 и более раз в неделю на протяжении 3 и более месяцев [1]. В зависимости от используемого диагностического критерия инсомния описана у 6–10% популяции [2]. Инсомния сопутствует многим психическим нарушениям и соматическим заболеваниям, при которых имеют место нарушения дыхания, хронический болевой синдром, расстройства желудочно-кишечного трак-

та или двигательные расстройства [3–7]. Кроме того, инсомния рассматривается как потенциальный фактор, предрасполагающий к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и артериальную гипертензию [8]. В связи с тем, что артериальная гипертензия является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в данной обзорной статье особое внимание мы уделяем возможным патогенетическим механизмам, лежащим в основе связи между инсомнией и ар-

териальной гипертензией, а также потенциальным биомаркерам, которые могут свидетельствовать об этом взаимодействии.

Взаимосвязь инсомнии и артериальной гипертензии по данным эпидемиологических исследований

К настоящему времени накоплен достаточный пул исследований, свидетельствующих о взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии, однако зачастую результаты исследований противоречивы [9]. Мы бы хотели обратить внимание на результаты отдельных исследований. По данным Y. Zhan и соавторов (2014), частота артериальной гипертензии у пациентов без инсомнии и с инсомнией составляет 37,3 % и 48,0 % случаев соответственно [10], в то время как у пациентов с артериальной гипертензией инсомния наблюдается в 1,5 раза чаще, чем у пациентов без артериальной гипертензии [11], что может указывать на наличие двусторонней взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией. В ретроспективном когортном исследовании с участием населения Тайваня (2016) было установлено, что у пациентов с инсомнией риск развития артериальной гипертензии на 21 % выше по сравнению с пациентами без инсомнии [12]. Также было показано, что именно объективно определяемая короткая продолжительность сна ассоциирована с наличием артериальной гипертензии [13, 14]. В обсервационном популяционном исследовании с периодом наблюдения в 7,5 года J. Fernandez-Mendoza и соавторы (2010) установили, что хроническая инсомния с низкой продолжительностью сна (менее 6 часов) взаимосвязана с риском развития артериальной гипертензии в той же степени, как и при нарушениях дыхания во сне, однако в данной работе связь с нарушениями дыхания во сне не оценивалась [15]. Тем не менее в работе A. Ramos и соавторов (2018) с использованием актиграфии было показано, что наличие артериальной гипертензии ассоциировано со снижением такой характеристики сна, как непрерывность (continuity), но не с короткой продолжительностью сна *per se* [16].

Несмотря на наличие результатов исследований, свидетельствующих о вкладе инсомнии в развитие артериальной гипертензии [10–15, 17, 18], имеются единичные противоречивые данные [19, 20]. Особый интерес представляет 6-летнее обсервационное исследование B. Phillips и соавторов (2009) с участием пожилых людей [19]. Авторы установили, что трудности засыпания являлись значимым фактором снижения риска развития артериальной гипертензии у американцев (не негроидной расы), в то время как симптомы инсомнии не оказались

значимым фактором, приводящим к развитию артериальной гипертензии у афроамериканцев или у женщин [19]. Кроме того, авторы подчеркивают, что инсомния не приводит к развитию артериальной гипертензии у пожилых людей, не страдающих артериальной гипертензией изначально [19]. Указанные результаты согласуются с работой E. Sforza и соавторов (2014) с участием пациентов пожилого возраста без инсомнии, в которой не было обнаружено взаимосвязи между продолжительностью и качеством сна с уровнем артериального давления в ночное время [20]. Представленные выше различия могут быть обусловлены использованием различных терминов и понятий, обозначающих состояние инсомнии и артериальной гипертензии, а также разнородностью исследуемых популяций [21].

Неоднозначность представленных данных, а также наличие двусторонней взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией может указывать на существование разнородных механизмов патогенеза данных коморбидных состояний.

Патогенетические модели инсомнии

На данный момент выделяются 3 основные патогенетические модели развития инсомнии: концепция симпатической активации, нейробиологическая модель инсомнии и концепция «стресс-диатез» [21], которые в определенной степени могут объяснять взаимосвязь инсомнии и артериальной гипертензии.

Концепция симпатической активации

Симпатическая активация (так называемое «гипервозбуждение») может вызывать инсомнию за счет воздействия на центры регуляции вегетативных функций, принимающие участие в регуляции сна (параเวนтрикулярные ядра гипоталамуса, островная кора, поясная кора и базальные ганглии) [22–26]. Нарушения сна, в свою очередь, приводят к нарушению регуляции различных систем организма, включая вегетативную нервную систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и иммунную систему, и таким образом индуцируют цепочку, ведущую к развитию артериальной гипертензии [9]. О наличии взаимосвязи между симпатической активацией и нарушениями сна свидетельствуют данные C. Castro-Diehl и соавторов (2016), которые установили, что как низкая продолжительность и эффективность сна, так и наличие инсомнии в сочетании с короткой продолжительностью сна ассоциированы с более высокой исходной частотой сердечных сокращений и ортостатической реактивностью и более высокой вариабельностью сердечного ритма [22]. Кроме того, у пациентов

с инсомнией в отличие от здоровых людей отмечают более высокие частота сердечных сокращений, скорость обмена веществ и электрическая активность коры (повышение электрической активности мозга в диапазоне β -спектра), а также нарушения variability сердечного ритма и избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [27, 28], что проявляется повышением суточных уровней адренокортикотропного гормона и кортизола [29]. Подобная активация симпатических влияний также характерна для пациентов с артериальной гипертензией [30] (рис. 1).

В настоящее время имеются результаты единичных клинических исследований, подтверждающих указанное предположение. В работе P. Lanfranchi и соавторов (2009) с участием пациентов с хронической инсомнией без артериальной гипертензии была описана взаимосвязь более высокого систолического артериального давления в ночное время и нарушение суточного профиля систолического артериального давления (недостаточное снижение систолического артериального давления ночью) с гиперактивацией центральной нервной системы во время сна (с выявляемой по ЭЭГ активностью в диапазоне β -спектра — 16–32 Гц) [31]. Y. Li и соавторы (2015), используя множественный тест оценки латентности сна (multiple sleep latency test, MSLT) в качестве объективного критерия сонливости и возбудимости, установили, что наличие инсомнии со средней латентностью сна по данным MSLT > 14 минут ассоциировано с увеличением риска артериальной гипертензии в 3,27 раза, а при латентности сна по MSLT > 17 минут — в 4 раза в сравнении с пациентами без инсомнии с латентностью сна по MSLT ≤ 14 минут вне зависимости от возраста, пола, индекса массы тела, индекса апноэ-гипопноэ, сахарного диабета, курения и употребления алкоголя и кофеина [27].

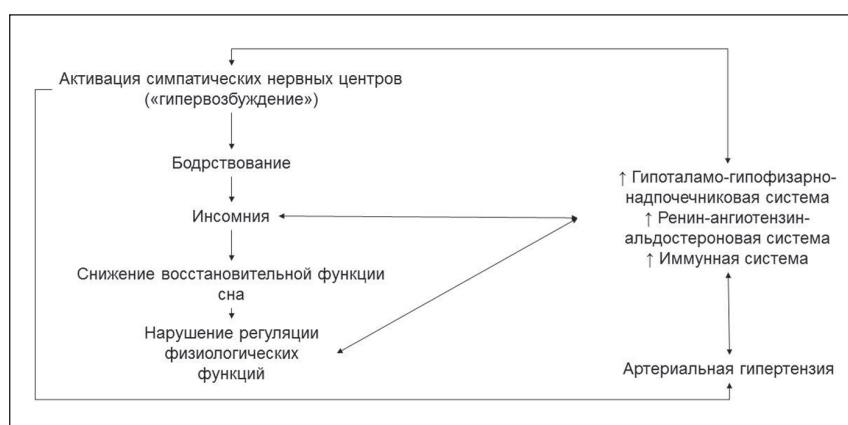
Концепция симпатической активации также может использоваться для объяснения взаимосвязи между нарушениями сна и рефрактерной артериальной гипертензией [32].

Нейробиологическая модель инсомнии

Согласно нейробиологической модели инсомнии, предложенной D. Buysse и соавторами (2011) [5], инсомния возникает в связи с активацией во время фазы NREM-сна (от англ. “non-rapid eye movement sleep” — сон без быстрых движений глаз) нейронных путей, способствующих наступлению/поддержанию бодрствования. Данная модель частично объясняет взаимоотношение между инсомнией и артериальной гипертензией, так как нейронные пути, активирующие бодрствование, могут быть вовлечены в регуляцию артериального давления [21]. Изменения циклов сна (циклической структуры сна) и бодрствования могут повлиять на регуляцию артериального давления и функцию эндотелия [33]. В исследованиях на животных было показано, что десинхронизация циркадианных ритмов ассоциирована с патологическим ремоделированием сосудов, повышенной жесткостью сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией [34], что, в свою очередь, характерно для артериальной гипертензии (рис. 2). У пациентов с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией описаны нарушения циркадианной регуляции артериального давления, которые связаны с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока [35]. Указанные нарушения могут рассматриваться в качестве гемодинамических факторов, ускоряющих структурные изменения сосудов головного мозга [35]. Установлено, что гипертоническая энцефалопатия, ассоциированная с изменением суточного профиля артериального давления, характеризуется более тяжелым течением [35].

Кроме того, артериальная гипертензия может вызывать инсомнию ввиду органического пора-

Рисунок 1. Концепция симпатической активации



жения тканей мозга и нарушать физиологическую регуляцию сна и бодрствования. У пациентов с артериальной гипертензией отмечается уменьшение линейной скорости кровотока в артериях головного мозга, возрастание периферического сосудистого сопротивления и нарушение цереброваскулярной реактивности [36, 37]. Следовательно, физиологическое снижение частоты дыхания во время сна на фоне гипертонической ангиопатии может приводить к уменьшению поступления кислорода в ткани головного мозга, тогда как ишемия головного мозга запускает активацию симпатической нервной системы и воспалительные реакции и клинически может проявляться в виде трудностей поддержания сна и ранних пробуждений.

Артериальная гипертензия характеризуется развитием когнитивных нарушений и структурным повреждением головного мозга, для которого характерны атрофия вещества головного мозга, дегенеративные изменения стенок сосудов головного мозга, микроинфаркты и микрокровоизлияния, снижение количества нервных и глиальных клеток [38–40]. В свою очередь, у пациентов с инсомнией также имеет место поражение головного мозга, клинически проявляющееся в виде когнитивных нарушений, которые сохраняются даже после регресса инсомнии [29, 41, 42]. У пациентов с хронической инсомнией было описано повышение маркеров нейронального повреждения (тяжелой цепи нейрофиламента, легкой цепи нейрофиламента, нейрон-специфической енолазы и белка S100B) по сравнению с контрольной группой здоровых людей, при этом именно количество легких цепей нейрофиламента и S100B было взаимосвязано с субъективными и объективными параметрами сна [43]. У пациентов с инсомнией также наблюдается дефицит серого вещества в области лобных долей, периферической и боковых височных зон и передней поясной коры и нарушения целостности белого вещества в области гиппокампа, внутренней капсу-

лы, передней поясной и орбитофронтальной коры [44–46], однако неизвестно, является ли поражение структур головного мозга при инсомнии причиной или следствием указанного заболевания [44].

Принимая во внимание наличие у пациентов с хронической инсомнией нарушений структурной и функциональной целостности головного мозга, можно предположить, что активация бодрствования может как возникать в результате непосредственного повреждения головного мозга при артериальной гипертензии, так и независимо приводить к развитию артериальной гипертензии за счет нарушения работы общих центров регуляции сна и сердечно-сосудистой системы (рис. 2).

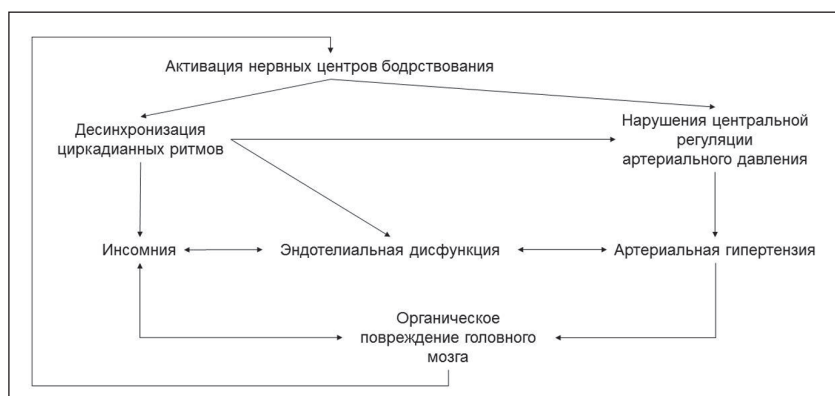
Концепция «стресс-диатез» (трехфакторная — 3-П — модель инсомнии)

Согласно концепции «стресс-диатез», биологические влияния (диатез) взаимодействуют с факторами окружающей среды (стрессорами), что приводит к активации патологических процессов [47]. Что касается инсомнии, А. Spielman и соавторы (1987) предложили 3-Р (трехфакторную, 3-П) модель инсомнии, которая определяет предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие (predisposing, precipitating и perpetuating) факторы, вовлеченные в развитие и поддержание инсомнии [48].

По нашему мнению, значительную роль как в развитии инсомнии и артериальной гипертензии, так и в обеспечении взаимосвязи между указанными заболеваниями могут играть молекулы так называемого «нейрогенного воспаления».

Классическая концепция «нейрогенного воспаления» подразумевает потенциал-зависимое выделение биологически активных веществ из нервных окончаний (аденозинтрифосфата, субстанции Р, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), оксида азота, кальцитонин-ген-связанного пептида и другие), которое приводит к вовлечению иммунной системы и может проявляться в виде активации воспалительных реакций [49]. «Нейрогенное

Рисунок 2. Нейробиологическая модель инсомнии



воспаление» принимает участие в поддержании гомеостаза и может приводить как к адаптации организма и нивелированию индуцирующих его патологических процессов, так и к развитию дисфункции и дегенерации [49]. Было установлено, что «нейрогенное воспаление» наблюдается как в центральной, так и в периферической нервной системе не только при различных патологических состояниях (например, под воздействием инфекционных и токсических агентов, при аутоиммунных заболеваниях), но и при избыточной активации нейронов (например, при стрессе, боли, эпилепсии и других состояниях) [49]. В целом воспалительные реакции могут рассматриваться в качестве ключевого медиатора, регулирующего переход психологических реакций в физиологические [50].

Сон является важным феноменом, связанным с иммуномодуляцией на уровне центральной и периферической нервной системы [51]. В некоторых исследованиях отмечалось, что недостаточность сна индуцирует системное гипозергическое воспаление, характеризующееся выделением некоторых биологически активных веществ, таких как циклооксигеназа-2, фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-17 А, С-реактивный белок, циклооксигеназа-2, синтетаза оксида азота, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов и инсулиноподобный фактор роста-1, которые, в свою очередь, влияют на клетки нервной ткани и сосудов [51]. При этом известно, что коррекция нарушений сна сопровождается снижением интенсивности воспалительного ответа [52].

Несмотря на то, что в настоящее время вклад «нейрогенного воспаления» при нарушениях сна в развитие патологии сердечно-сосудистой системы изучен недостаточно, в данной обзорной статье на примере некоторых биологических веществ, выделяемых нейронами, мы предлагаем рассмотреть возможные сценарии патогенеза коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии.

Роль некоторых маркеров «нейрогенного воспаления» в реализации взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии

Интерлейкин-6

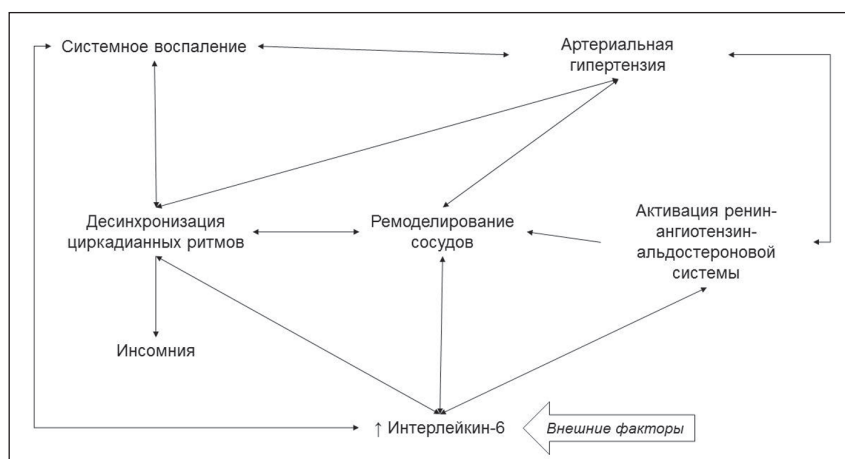
Интерлейкин-6 считается одним из провоспалительных цитокинов с наибольшим количеством свойств, так как он секретируется многими клетками, не относящимися к иммунной системе, например, адипоцитами и мышечными клетками [50]. Более того, интерлейкин-6 вырабатывается различными клетками центральной нервной системы, а именно астроцитами, микроглиоцитами и эндотелиальными клетками [53]. В физиологических условиях

перечисленные клетки синтезируют незначительное количество интерлейкина-6, однако под воздействием необходимых стимулов (например, при повреждении, при вирусной инфекции, под воздействием других цитокинов и нейротрансмиттеров, таких как интерферон-гамма, норадреналин, вазоактивный кишечинальный пептид, фактор некроза опухоли-альфа и другие), экспрессия интерлейкина-6 осуществляется более активно. В физиологических условиях интерлейкин-6 участвует в реализации ответа на острые и хронические стрессоры, регулируя скорость метаболизма, контроль пищевого поведения, болевую чувствительность и эмоции [53]. Описаны свойства интерлейкина-6 активировать гипоталамо-гипофизарную ось и стимулировать нейрогенез [53]. Широкий спектр физиологических функций интерлейкина-6 отчасти объясняет участие последнего в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и рассеянного склероза [53]. Кроме того, интерлейкин-6 принимает участие в патогенезе усталости, избыточной дневной сонливости и других нарушений сна [50], а в физиологических условиях опосредует консолидацию памяти во сне [54].

У пациентов с инсомнией описано повышение уровней интерлейкина-6 в сыворотке крови в ночное время [55], которые характеризуются отрицательной взаимосвязью с субъективным качеством сна и количеством медленноволнового сна. По мнению авторов исследования, повышенная секреция интерлейкина-6 может отражать реакцию организма на недостаток сна, так как подобные изменения наблюдаются у здоровых людей при депривации сна [55]. Более того, A. N. Vgontzas и соавторы (2002) обнаружили преобладание секреции интерлейкина-6 у пациентов с инсомнией в дневное время по сравнению с ночным. Авторы предполагают, что смещение секреции интерлейкина-6 на более раннее время на фоне гиперсекреции кортизола — гормона возбуждения — может объяснять одновременное наличие симптомов усталости и трудностей засыпания у пациентов с инсомнией [56].

При лечении пациентов с инсомнией отмечалось снижение клеточного воспалительного ответа и экспрессии интерлейкина-6 моноцитами, опосредованной активацией толл-подобных рецепторов 4-го типа [57, 58]. У здоровых добровольцев описана взаимосвязь уровней интерлейкина-6 и качества ночного сна, характеризуемого по вариативности латентности к фазе REM-сна (от англ. “rapid eye movement sleep” — сон с быстрыми движениями глаз), эффективности сна и доли времени бодрствования после наступления сна.

Рисунок 3. Возможная модель участия интерлейкина-6 в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



В свою очередь, при артериальной гипертензии наблюдается активация системного воспаления, сопровождающегося повреждением органов и тканей [59]. У пациентов с артериальной гипертензией описаны более высокие уровни интерлейкина-6 по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии [60]. Известно, что интерлейкин-6 опосредует повреждение почек при солевой гипертензии за счет участия в регуляции инфильтрации макрофагами ткани почек [61]. В свою очередь, воспалительные процессы в тканях почек могут индуцировать активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [62, 63]. С другой стороны, возрастание сывороточных уровней интерлейкина-6 при введении ангиотензина II может свидетельствовать о вкладе интерлейкина-6 в развитие системного воспаления при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [60]. Кроме того, известно о взаимосвязи различных паттернов метилирования гена интерлейкина-6 с риском развития первичной артериальной гипертензии и с факторами, предрасполагающими к артериальной гипертензии (пол, курение, употребление спиртных напитков) [64]. Интерлейкин-6 также принимает участие в патогенезе легочной гипертензии, влияя на процессы ремоделирования сосудов [65] и являясь прогностически неблагоприятным фактором при данном заболевании [66, 67]. Следовательно, избыточная экспрессия интерлейкина-6 при воздействии различных внешних и внутренних факторов может обуславливать наличие взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией (рис. 3).

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

ГАМК считается одним из важнейших ингибирующих нейромедиаторов, тогда как воздействие на специфические рецепторы ГАМК приводит к индукции сна [68]. При этом у пациентов с инсомнией наблюдается значимое снижение уровней ГАМК

в головном мозге по данным МР-спектроскопии по сравнению со здоровой группой, что также характерно для пациентов с депрессией и, в свою очередь, может обуславливать взаимосвязь инсомнии и депрессии [69,70].

Кроме того, ГАМК принимает участие в регуляции сердечно-сосудистой системы. В экспериментальных исследованиях были показаны свойства ГАМК снижать артериальное давление путем уменьшения активности симпатической нервной системы за счет ингибирования барорефлекса при воздействии на нейроны ядер солитарного тракта (аналогично эффект этанола опосредован влиянием через рецепторы к ГАМК) [71–73]. Описаны антигипертензивные эффекты препаратов ГАМК или агонистов рецепторов ГАМК как у пациентов с артериальной гипертензией, так и с предгипертензией [74]. Более того, имеются единичные сведения о возможности препаратов ГАМК улучшать субъективное качество сна и их эффективность у пациентов с инсомнией [75].

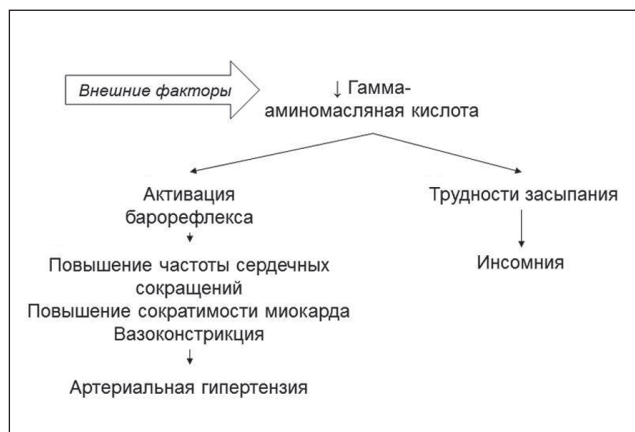
Таким образом, наличие коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии может быть ассоциировано с недостаточной экспрессией ГАМК и нивелированием ее симпатолитических свойств (рис. 4).

Субстанция Р

Субстанция Р (нейрокинин-1) — стрессовый нейротрансмиттер, который участвует в регуляции ноцицепции, памяти, обучения, сокращения гладкой мускулатуры, дыхании, терморегуляции, контроле функций сердечно-сосудистой системы [76]. Также субстанция Р модулирует множество поведенческих и когнитивных функций, принимая участие в патогенезе шизофрении, аффективных расстройств, беспокойства и фобий [76].

Актуальные литературные данные свидетельствуют о роли субстанции Р в регуляции сна [76].

Рисунок 4. Возможная модель участия ГАМК в патогенезе коморбидной инсомнии и артериальной гипертензии



Субстанция Р выделяется некоторыми структурами головного мозга и окончаниями чувствительных нервных волокон в ответ на внешние раздражители [77, 78]. Субстанция Р обнаружена в голубом пятне и ядрах шва — структурах, регулирующих REM-сон и играющих важную роль в поддержании бодрствования, тогда как рецепторы к нейрокинину-1 были обнаружены в таламусе, гипоталамусе и стволе мозга — в структурах, которые связаны с активацией коры и обеспечением перехода из сна в бодрствование [78]. Субстанция Р участвует в активации возбуждения, снижает эффективность сна, но также способна инициировать и поддерживать REM-сон [76]. Возбуждающий эффект субстанции Р в виде уменьшения общего времени сна и увеличения латентности к REM-сну был показан у здоровых волонтеров, тогда как антагонисты рецепторов к нейрокинину-1 обладают свойством снижать возбуждение и облегчать инициацию сна [78]. Высокие уровни субстанции Р были обнаружены у пациентов с депрессией и фибромиалгией, которые сопровождаются симптомом инсомнии (в этих случаях нельзя исключить развитие инсомнии на фоне хронического болевого синдрома) [79, 80], однако уровни субстанции Р у пациентов с инсомнией не были изучены. Тем не менее в настоящее время ожидаются результаты клинических исследований антагонистов рецепторов нейрокина (казопитант, вестипитант и другие) для лечения инсомнии [78, 81].

Данные о роли субстанции Р в патогенезе артериальной гипертензии являются неоднозначными. Способность субстанции Р при выделении из периферических нервных окончаний расширять сосуды опосредуется специфическими рецепторами, расположенными на эндотелиальных клетках [82]. Несмотря на выраженные вазодилатирующие свойства, субстанция Р также может принимать участие

в вазоконстрикции при воздействии на клетки гладкой мускулатуры и обеспечивать ауторегуляцию кровотока в различных органах [82]. Снижение уровней субстанции Р описано при первичной артериальной гипертензии у человека и у спонтанно гипертензивных крыс, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между повышенным артериальным давлением и недостаточным компенсаторным вазодилатирующим действием субстанции Р [82–84]. С другой стороны, в экспериментальном исследовании было показано, что повышение уровней субстанции Р при ДОКА (дезоксикортикостерон-ацетат)-солевой (стероидной) гипертензии играет значительную роль в реализации повреждения почек за счет активации оксидативного стресса и инфильтрации почек макрофагами в отсутствии непосредственного влияния на артериальное давление [77]. Известно о свойствах субстанции Р принимать участие в ремоделировании сосудов большого и малого кругов кровообращения за счет влияния на продукцию коллагена [85–87].

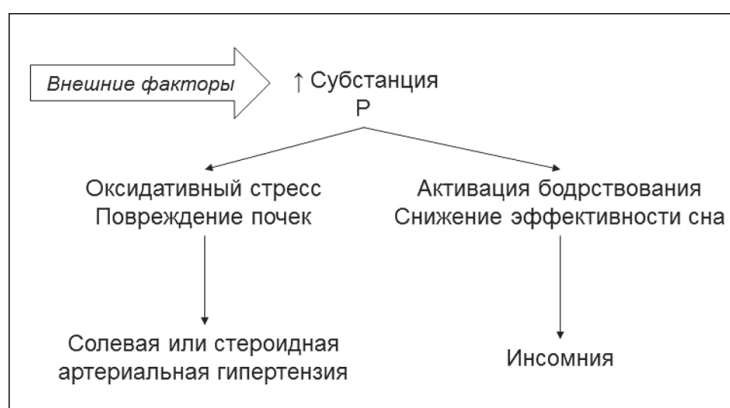
Следовательно, можно предположить, что повышение субстанции Р при определенных вторичных гипертензиях, в качестве как непосредственного патогенетического звена, так и компенсаторного вазодилатирующего механизма, может способствовать развитию нарушений сна и проявлениям коморбидных симптомов инсомнии (рис. 5).

Мелатонин

Мелатонин — гормон, который вырабатывается эпифизом в ночное время и имеет значительный спектр физиологических функций, принимая участие в регуляции воспаления, антиоксидантной и противоопухолевой защите [88, 89]. Мелатонин регулирует циркадианные ритмы (в частности, циклы сна и бодрствования и паттерны артериального давления), а также деятельность сердечно-сосудистой системы, оказывая сосудорасширяющее действие через специфические рецепторы двух типов, расположенные в коронарных артериях, аорте и тканях левого желудочка [88, 89], что может обуславливать гипотензивное действие данного вещества. Кроме того, гипотензивный эффект мелатонина может реализовываться посредством индукции оксида азота, синергизма гипотензивному действию ГАМК и антагонизма вазоактивному действию адреналина и норадреналина [88], что позволяет рассматривать мелатонин как антигипертензивный препарат: согласно метаанализу рандомизированных контролируемых исследований, лекарственные формы мелатонина с контролируемым выделением уменьшают выраженность ночной гипертензии [90].

У пациентов с хронической инсомнией описано нарушение обмена мелатонина, проявляющееся

Рисунок 5. Возможная модель участия субстанции Р в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



в виде снижения его уровней и изменения циркадианных паттернов его секреции [91]. Несмотря на данные различных клинических исследований о свойствах мелатонина улучшать качество сна у пациентов с инсомнией [92–95], согласно рекомендациям Американской академии медицины сна по фармакотерапии инсомнии у взрослых, не рекомендуется назначать мелатонин для лечения хронической инсомнии ввиду его недостаточной эффективности [96], что также может косвенно свидетельствовать о наличии различных фенотипов инсомнии с различным патогенезом [88].

Тем не менее нарушения обмена мелатонина под воздействием внешних факторов могут вносить вклад в развитие коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии за счет нарушения гипотензивных функций мелатонина (рис. 6).

Серотонин

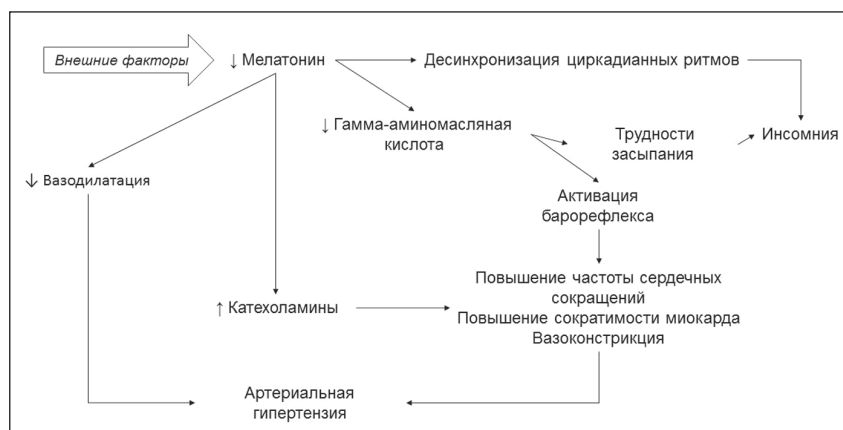
Серотонин является производным аминокислоты L-триптофана и синтезируется в периферических тканях и центральной нервной системе [97]. Несмотря на то, что серотонин известен в качестве нейромедиатора, участвующего в патогенезе различных психиатрических заболеваний, у него име-

ется ряд внемозговых функций в качестве гормона и паракринной сигнальной молекулы [97].

Серотонин принимает участие в регуляции сна двумя способами. Выделяясь из аксонов нервных клеток во время бодрствования, он активирует синтез гипногенных биологически активных веществ в определенных участках головного мозга [98]. Во-вторых, серотонин выделяется в головном мозге во время сна дендритами серотонинергических нейронов в дорсальном ядре шва и индуцирует бодрствование [98, 99]. В экспериментальном исследовании было установлено, что недостаток серотонина вызывает инсомнию [100]. Известно, что нарушения обмена серотонина сопровождают депрессивные расстройства, характеризующиеся инсомнией [101–103].

Серотонин также принимает участие в регуляции артериального давления, воздействуя как на центры симпатической регуляции, так и на реализацию контроля за симпатической нервной системой на ганглионарном и постганглионарном уровнях [104]. Серотонин оказывает ингибирующее влияние на симпатическое воздействие на сосуды [104].

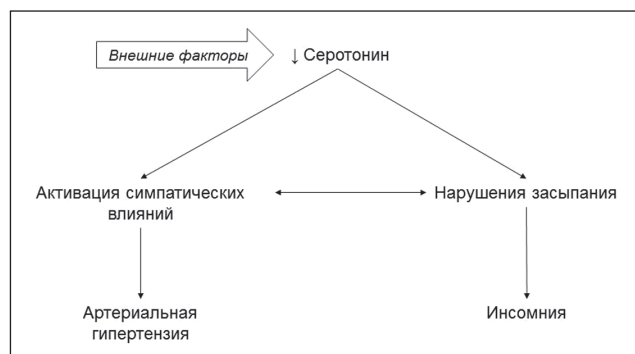
Рисунок 6. Возможная модель участия мелатонина в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



Известно о повышении уровней серотонина при различных патологических состояниях, включая первичную и вторичную артериальную гипертензию [97]. Однако при отсутствии патологии сердечно-сосудистой системы непосредственное введение серотонина приводит к повышению артериального давления, что позволяет рассматривать повышение уровня серотонина при артериальной гипертензии скорее в качестве следствия, а не причины гипертензии [97]. Кроме того, влияние серотонина на артериальное давление может зависеть от того, является ли повышение уровня серотонина хроническим или острым, или от его локализации в центральной нервной системе [97]. В частности, снижение давления в течение месяца введения серотонина наблюдалось в исследовании с использованием экспериментальной модели солевой гипертензии [97].

Следовательно, снижение выработки серотонина, которое наблюдается при инсомнии, может вносить вклад в повышение риска артериальной гипертензии за счет снижения эффективности его эндогенных антигипертензивных механизмов (рис. 7).

Рисунок 7. Возможная модель участия серотонина в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



Орексин

Широко известно о вкладе орексинергической системы в регуляцию значительного спектра физиологических функций. Анализ современной литературы, посвященной локализации и проекциям орексин-содержащих нейронов в центральной нервной системе, а также экспрессии орексиновых рецепторов, позволяет заключить, что орексины вовлекаются в регуляцию циклов сна и бодрствования, контроля эмоций, реакции на болевые раздражители, метаболизма энергии, функций сердечно-сосудистой системы [105–107]. Считается, что орексинергические нейроны осуществляют консолидацию информации из внешней и внутренней среды (например, колебания температуры, уровней

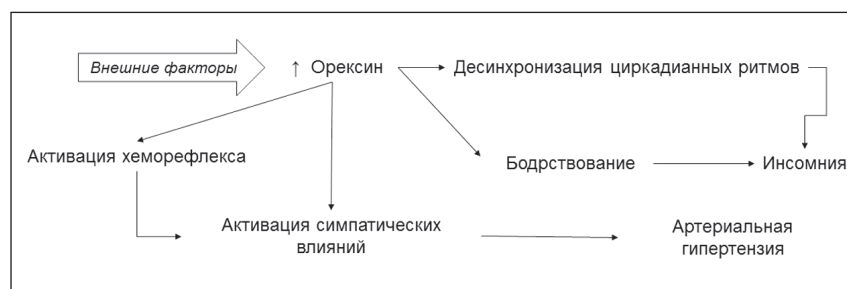
артериального давления, частоты сердечных сокращений, концентрации углекислого газа и других факторов) и поддерживают необходимый для выживания уровень бодрствования [108, 109].

В экспериментальном исследовании с использованием рыб была показана взаимосвязь избыточного бодрствования с повышенной экспрессией орексинергических нейронов [110]. По данным S. Tang и соавторов (2017), у пациентов с инсомнией отмечается более высокий уровень орексина А в плазме крови по сравнению со здоровым контролем, при этом уровень орексина А коррелирует с тяжестью и продолжительностью инсомнии [111].

Интрацеребровентрикулярное введение крысам орексина А или орексина В способствует увеличению артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также усилению симпатической импульсации нервов, иннервирующих почки [112]. Орексины могут быть вовлечены в механизмы развития некоторых форм артериальной гипертензии, поскольку введение блокатора орексиновых рецепторов (алморексант) способствовало снижению артериального давления и уровня норадреналина в плазме у спонтанно гипертензивных крыс, тогда как введение алморексанта нормотензивным крысам Wistar Kyoto, которые являются контролем для спонтанно гипертензивных крыс, не оказывало влияния на исследуемые показатели [113]. Позднее эти результаты были подтверждены группой L. Clifford и соавторами (2015), которые обнаружили, что иммунореактивность орексин-содержащих нейронов гипоталамуса у спонтанно гипертензивных крыс выше, чем у нормотензивных крыс Wistar Kyoto [114].

Орексины могут участвовать в регуляции взаимосвязи сна и артериального давления. В экспериментальном исследовании на трансгенных (orexin/ataxin-3) крысах с дефектом орексинергических нейронов и крысах дикого типа было показано, что артериальное давление и частота сердечных сокращений непосредственно зависят от смены фаз сна у крыс обоих генотипов [115]. При этом у трансгенных крыс отмечалось значительное снижение систолического и диастолического артериального давления во время всех фаз сна и бодрствования, что указывает на значимость орексинергической системы для обеспечения нормальных временных соотношений сна и бодрствования, а также для регуляции артериального давления, в том числе за счет модуляции влияния сна на артериальное давление [115]. У пациентов с нарколепсией, которая ассоциирована с аутоиммунной деструкцией орексинергических нейронов, отмечается менее выраженное снижение артериального давления при

Рисунок 8. Возможная модель участия орексина в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



переходе из бодрствования в сон и в целом имеет место уменьшение уровня артериального давления во время бодрствования, что объясняется нивелированием вазоконстрикторных симпатических влияний орексина [116]. С другой стороны, орексинергические нейроны являются крайне чувствительными к изменению кислотности и к содержанию углекислого газа и тесно связаны с дыхательным центром и центром центрального хеморефлекса, активация которых приводит к усилению симпатических влияний и, как следствие, к гипертензии [117].

Следовательно, избыточная активация орексинергической системы при воздействии внешних факторов может обуславливать развитие коморбидной инсомнии и артериальной гипертензии за счет десинхронизации циркадианных ритмов и усиления симпатических влияний (рис. 8).

Заключение

Наличие взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией диктует необходимость проведения рутинной диагностики хронической инсомнии у пациентов с артериальной гипертензией, при этом инсомния должна требовать скорее отдельного лечебно-диагностического подхода, чем расцениваться в качестве одного из синдромов артериальной гипертензии [118]. В свою очередь, диагностика артериальной гипертензии также должна выполняться у пациентов с жалобами на трудности засыпания и поддержания сна.

Актуальным остается вопрос проведения клинических исследований, оценивающих влияние лечения инсомнии на долгосрочную сердечно-сосудистую смертность, и клинических исследований, изучающих взаимосвязь инсомнии с вторичными артериальными гипертензиями и с наличием незначительных изменений артериального давления (прегипертензия) [9].

Несмотря на наличие разнообразия гипотез, объясняющих взаимосвязь между инсомнией и артериальной гипертензией, существуют единичные клинические исследования, обосновывающие указанные предположения. Следовательно, дальнейшее

изучение взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии должно включать не только регистрацию эпидемиологических данных, но и изучение механизмов патогенеза указанных коморбидных нарушений [21].

Более совершенное понимание патогенеза коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии может привести к созданию новых диагностических биомаркеров, среди которых, по нашему мнению, наибольшей перспективой обладают именно маркеры нейрогенного воспаления ввиду их значимой роли в регуляции ответа на экзо- и эндогенные факторы. Тем не менее при клиническом обследовании пациентов с коморбидными инсомнией и артериальной гипертензией мы рекомендуем обращать особое внимание на наличие сопутствующей патологии (например, аутоиммунные или психиатрические заболевания) и на образ жизни пациента (наличие психоэмоционального стресса или нерегулярного графика работы). Мы полагаем, что терапевтические подходы, основанные на конкретном патогенетическом варианте коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии, характеризуются наибольшей эффективностью в долгосрочном плане, по сравнению с симптоматической терапией каждого отдельного состояния.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 17-75-10099. / The paper is published with the support of the Russian Scientific Foundation, project № 17-75-10099.

Список литературы / References

1. Zucconi M, Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. European Sleep Research Society. 2014.
2. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. The Lancet. 2012;379(9821):1129–41. doi:10.1016/S0140-6736(11)60750-2

3. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015;147(4):1179–92. doi:10.1378/chest.14-1617
4. Buysse DJ. Insomnia. *J Am Med Assoc* 2012;309(7):706–16. doi:10.1001/jama.2013.193.Insomnia
5. Buysse DJ, Germain A, Hall M, Monk TH, Nofzinger EA. A neurobiological model of insomnia. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2011;8(4):129–137. doi:10.1016/j.ddmod.2011.07.002.A
6. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Petukhova M, Roth T, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the america insomnia survey (AIS). *Sleep*. 2011;34(8):997–1011. doi:10.5665/SLEEP.1150
7. Winkelman JW. Insomnia disorder. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(15):1437–44. doi:10.1056/NEJMcpl412740
8. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest*. 2017;152(2):435–44. doi:10.1016/j.chest.2017.01.026
9. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA, Jarrin SD, Drake CL, Morin CM. Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;41:3–38. doi:10.1016/j.smrv.2018.02.003
10. Zhan Y, Chen R, Zhang F, Wang J, Sun Y, Ding R, et al. Insomnia and its association with hypertension in a community-based population in China: A cross-sectional study. *Heart Asia*. 2014;6(1):88–93. doi:10.1136/heartasia-2013-010440
11. Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW, Budhiraja P, Drake CL. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep*. 2011;34(7):859–67. doi:10.5665/sleep.1114
12. Lin CL, Liu TC, Lin FH, Chung CH, Chien WC. Association between sleep disorders and hypertension in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2016;31(3):220–4. doi:10.1038/jhh.2016.55
13. Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. *Sleep*. 2016;39(5):1037–45. doi:10.5665/sleep.5748
14. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491–7. doi:10.1093/sleep/32.4.491
15. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: The Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60(4):929–35. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268
16. Ramos AR, Weng J, Wallace DM, Petrov MR, Wohlge-muth WK, Sotres-Alvarez D, et al. Sleep patterns and hypertension using actigraphy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest*. 2018;153(1):87–93. doi:10.1016/j.chest.2017.09.028
17. Vozoris NT. Insomnia symptom frequency and hypertension risk. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(06):616–23. doi:10.4088/jcp.13m08818
18. Uka MS, Oshida KY, Ugimori HS. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*. 2003;45:344–50.
19. Phillips B, Bůžková P, Enright P. Insomnia did not predict incident hypertension in older adults in the Cardiovascular Health Study. *Sleep*. 2009;32(1):65–72. doi:10.5665/sleep/32.1.65
20. Sforza E, Saint Martin M, Barthelémy JC, Roche F. Association of self-reported sleep and hypertension in non-insomniac elderly subjects. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):955–71. doi:10.5664/jcsm.4026
21. Thomas SJ, Calhoun D. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(2):122–9. doi:10.1016/j.jash.2016.11.008
22. Castro-Diehl C, Diez Roux A V., Redline S, Seeman T, McKinley P, Sloan R, et al. Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2016;39(11):1927–40. doi:10.5665/sleep.6218
23. Yamashita A, Hamada A, Suhara Y, Kawabe R, Yanase M, Kuzumaki N, et al. Astrocytic activation in the anterior cingulate cortex is critical for sleep disorder under neuropathic pain. *Synapse*. 2014;68(6):235–47. doi:10.1002/syn.21733
24. Guadagni V, Burles F, Ferrara M, Iaria G. Sleep quality and its association with the insular cortex in emotional empathy. *Eur J Neurosci*. 2018;48(6):2288–300. doi:10.1111/ejn.14124
25. Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res*. 2017;118:74–81. doi:10.1016/j.neures.2017.03.013
26. Coote JH, Spyer KM. Central control of autonomic function. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018;2:239821281881201. doi:10.1177/2398212818812012
27. Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO, Sun Y, Zhou J, et al. Insomnia with physiological hyperarousal is associated with hypertension. *Hypertension*. 2015;65:644–50. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04604
28. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):9–15. doi:10.1016/j.smrv.2009.05.002
29. Chen GH, Xia L, Wang F, Li XW, Jiao CA. Patients with chronic insomnia have selective impairments in memory that are modulated by cortisol. *Psychophysiology*. 2016;53(10):1567–76. doi:10.1111/psyp.12700
30. DiBona GF. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:556–60. doi:10.1081/CEH-100001196
31. Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: Implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2009;32(6):760–6. doi:10.1093/sleep/32.6.760
32. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: evidence of heightened activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449.REFRACTORY
33. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev*. 2012;16(2):151–66. doi:10.1016/j.smrv.2011.04.003
34. Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JPG, Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019; doi:10.1038/s41569-019-0167-4
35. Одинак М. М., Денищук И. С. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с прогрессирующим течением гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2006; 2(16):26–9. [Odinak MM, Denishchuk IS. Circadian blood pressure profile in patients with progressive hypertensive discirculatory encephalopathy. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* = *Bulletin of the Russian Medical Military Academy*. 2006;2(16):26–9. In Russian].
36. Одинак М. М., Хубулава Г. Г., Кузнецов А. Н., Вознюк И. А., Арсенова Н. А. Коррекция нарушения церебральной гемодинамики при артериальной гипертензии с помощью современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Артериальная гипертензия*. 2006;12(4):347–50. [Odinak MM, Khubulava GG, Kuznetsov AN, Voznyuk IA, Arsenova NA. Correction of abnormal cerebral hemodynamics by

novel angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2006;12(4): 347–50. In Russian].

37. Тихомирова О. В., Машкова Н. П., Маматова Н. Т., Котлярова Е. В., Сорокоумов В. А. Допплерографическая диагностика функционального состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2003;9(5):174–7. [Tikhomirova OV, Mashkova NP, Mamatova Nt, Kotlyarova EV, Sorokoumov VA. Doppler diagnostics of cerebral circulation in lacunar stroke and hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2003;9(5):174–7. In Russian].

38. Gaścecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):547–58. doi:10.1007/s11906-013-0398-4

39. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage — evidence from animal models. *Clin Exp Hypertens*. 2003;25(6):359–80. doi:10.1081/CEH-120023545

40. Sierra C, Doménech M, Camafort M, Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment. *Current Hypertension Reports*. 2012;14(6):548–55. doi:10.1007/s11906-012-0315-2

41. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and dementia. *Current Psychiatry Reports*. 2015;17(97):1–11. doi:10.1007/s11920-015-0631-8

42. Reid KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E. Changes in cognitive performance are associated with changes in sleep in older adults with insomnia. *Behav Sleep Med*. 2016;14(3):295–310. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.014. Aerobic

43. Zhang P, Tan C-W, Chen G-H, Ge Y-J, Xu J, Xia L, et al. Patients with chronic insomnia disorder have increased serum levels of neurofilaments, neuron-specific enolase and S100B: does organic brain damage exist? *Sleep Medicine*. 2018;48:163–71. doi:https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.012

44. Joo EY, Noh HJ, Kim J-S, Koo DL, Kim D, Hwang KJ, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2013;36(7):999–1007. doi:10.5665/sleep.2796

45. O'Byrne JN, Berman Rosa M, Gouin JP, Dang-Vu TT. Neuroimaging findings in primary insomnia. *Pathologie Biologie*. 2014;62(5):262–9. doi:10.1016/j.patbio.2014.05.013

46. Spiegelhalter K, Regen W, Prem M, Baglioni C, Nissen C, Feige B, et al. Reduced anterior internal capsule white matter integrity in primary insomnia. *Human Brain Mapping*. 2014;35(7):3431–8. doi:10.1002/hbm.22412

47. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep*. 2014;37(8):1295–304. doi:10.5665/sleep.3916

48. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *The Psychiatric clinics of North America*. 1987;10(4):541–53.

49. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nature Rev Neurosci*. 2014;15(1):43–53. doi:10.1038/nrn3617

50. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1261(1):88–96. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06634.x

51. Hurtado-Alvarado G, Dominguez-Salazar E, Pavon L, Velazquez-Moctezuma J, Gomez-Gonzalez B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. *J Immunol Res*. 2016;2016 (4576012):1–15. doi:10.1155/2016/4576012

52. Heinzelmann M, Lee H, Rak H, Livingston W, Barr T, Baxter T, et al. Sleep restoration is associated with reduced plasma C-reactive protein and depression symptoms in military personnel with sleep disturbance after deployment. *Sleep Med*. 2014;15 (12):1565–70. doi:10.1016/j.sleep.2014.08.004

53. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9): 1254–66. doi:10.7150/ijbs.4679

54. Benedict C, Scheller J, Rose-John S, Born J, Marshall L. Enhancing influence of intranasal interleukin-6 on slow-wave activity and memory consolidation during sleep. *The FASEB J*. 2009;23(10):3629–36. doi:10.1096/fj.08-122853

55. Burgos I, Richter L, Klein T, Fiebig B, Feige B, Lieb K, et al. Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006;20(3):246–53. doi:10.1016/j.bbi.2005.06.007

56. Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism*. 2002;51(7):887–92. doi:10.1053/meta.2002.33357

57. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, Witarama T, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Tai Chi, cellular inflammation, and transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: A randomized controlled trial. *J Nat Cancer Institute*. 2014;2014 (50):295–301. doi:10.1093/jncimonographs/lgu028

58. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, Witarama T, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Cognitive behavioral therapy and tai chi reverse cellular and genomic markers of inflammation in late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*. 2015;78(10): 721–9. doi:10.1016/j.biopsych.2015.01.010

59. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Research International*. 2014;2014 (406960): 1–11. doi:10.1155/2014/406960

60. Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM, et al. Inflammation hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. 2011;24(10):1–13. doi:10.1038/ajh.2011.113. Inflammation

61. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battad JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Renal Physiol*. 2016;311 (3):555–61. doi:10.1152/ajprenal.00594.2015

62. Heijnen BFJ, Van Essen H, Schalkwijk CG, Janssen BJA, Struijker-Boudier HAJ. Renal inflammatory markers during the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Рнэуке-ты Куы*. 2014;37(2):100–9. doi:10.1038/hr.2013.99

63. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(2):260–3. doi:10.1093/ndt/gfi319

64. Mao SQ, Sun JH, Gu TL, Zhu FB, Yin FY, Zhang LN. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):530–6. doi:10.1038/jhh.2017.7

65. Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant EM, et al. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1956–70. doi:10.1172/JCI96462

66. Schölzel BE, Post MC, Dymarkowski S, Wuyts W, Meyns B, Budts W, et al. Plasma interleukin-6 adds prognostic information in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2014;43(3):909–12. doi:10.1183/09031936.00174113

67. Pullamsetti SS, Seeger W, Savai R. Classical IL-6 signaling: a promising therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1720–3. doi:10.1172/JCI120415

68. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231–9. doi:10.1016/S0306-4522(02)00034-9

69. Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JW. Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices

in primary insomnia: a link to major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(6):1548–57. doi:10.1038/npp.2012.4

70. Winkelman, Buxton, Jensen, Benson, O'Connor, Wang C et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep*. 2008;31(11):1499–506.

71. Chen HH, Cheng PW, Ho WY, Lu PJ, Lai CC, Tseng YM, et al. Renal denervation improves the baroreflex and GABA system in chronic kidney disease-induced hypertension. *Scientific Reports*. 2016;6(38447):1–13. doi:10.1038/srep38447

72. Ma P, Li T, Ji F, Wang H, Pang J. Effect of GABA on blood pressure and blood dynamics of anesthetic rats. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):14296–302.

73. Mei L, Zhang J, Mifflin S. Hypertension alters GABA receptor-mediated inhibition of neurons in the nucleus of the solitary tract. *Am J Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;285(6):1276–86. doi:10.1152/ajpregu.00255.2003

74. Shimada M, Hasegawa T, Nishimura C, Kan H, Kanno T, Nakamura T, et al. Anti-hypertensive effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) rich *Chlorella* on high normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study. *J Clin Exp Hypertens*. 2019;31(4):342–54.

75. Byun JI, Shin YY, Chung SE, Shin WC. Safety and efficacy of gamma-aminobutyric acid from fermented rice germ in patients with insomnia symptoms: A randomized, double-blind trial. *J Clin Neurol (Korea)*. 2018;14(3):291–5. doi:10.3988/jcn.2018.14.3.291

76. Ursavas A. Upregulating substance P levels to treat obstructive sleep apnea. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2008;12(5):583–8. doi:10.1517/14728222.12.5.583

77. Wang Y, Wang DH. Role of substance P in renal injury during DOCA-salt hypertension. *Endocrinology*. 2012;153(12):5972–9. doi:10.1210/en.2012-1284

78. Ratti E, Carpenter DJ, Zamuner S, Fernandes S, Squassante L, Danker-Hopfe H, et al. Efficacy of vestipitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in primary insomnia. *Sleep*. 2013;36(12):1823–30. doi:10.5665/sleep.3208

79. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(11):1593–601. doi:10.1002/art.1780371106

80. Lieb K, Ahlvers K, Dancker K, Strohbusch S, Reincke M, Feige B, et al. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(6):1041–9. doi:10.1016/S0893-133X(02)00369-X

81. Schwartz TL, Goradia V. Managing insomnia: An overview of insomnia and pharmacologic treatment strategies in use and on the horizon. *Drugs in Context*. 2013;1–10. doi:10.7573/dic.212257

82. Kohlmann O, Cesaretti ML, Ginoza M, Tavares A, Zanella MT, Ribeiro AB, et al. Role of substance P in blood pressure regulation in salt-dependent experimental hypertension. *Hypertension*. 1997;29(1):506–9. doi:10.1161/01.hyp.29.1.506

83. Faulhaber HD, Oehme P, Baumann R, Enderlein J, Rathsack R, Rostock G, et al. Substance P in human essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;10 (Sup 12):172–6. doi:10.1097/00005344-198710012-00029

84. Mori K, Asakura S, Ogawa H, Sasagawa S, Takeyama M. Decreases in Substance P and vasoactive intestinal peptide concentrations in plasma of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Jap Heart J*. 1993;34(6):785–94. doi:10.1536/ihj.34.785

85. Dehlin HM, Manteufel EJ, Monroe AL, Reimer MHJ, Levick SP. Substance P acting via the neurokinin-1 receptor regulates adverse myocardial remodeling in a rat model of

hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4643–4651. doi:10.1007/s00246-012-0450-1.A

86. Meléndez GC, Li J, Law BA, Janicki JS, Supowit SC, Levick SP. Substance P induces adverse myocardial remodeling via a mechanism involving cardiac mast cells. *Cardiovasc Res*. 2011;92(3):420–9. doi:10.1093/cvr/cvr244

87. Chen L-W, Chen C-F, Lai Y-L. Chronic activation of neurokinin-1 receptor induces pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol*. 1999;276(5):1543–51. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.5.h1543

88. Katsi V, Karagiorgi I, Makris T, Papavasileiou M, Androulakis AE, Tsioufis C, et al. The role of melatonin in hypertension. *Cardiovasc Endocrinol*. 2012;1(1):13–8. doi:10.1097/xce.0b013e3283565783

89. Grossman E. Should melatonin be used to lower blood pressure? *Hypertens Res*. 2013;36(8):682–3. doi:10.1038/hr.2013.29

90. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7(1):577–84. doi:10.2147/VHRM.S24603

91. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, Bandelow B, Huether G, Rütger E. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res*. 1995;19(3):116–22. doi:10.1111/j.1600-079X.1995.tb00179.x

92. Niederhofer H, Staffen W, Mair A, Pittschier K. Melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia. *J Autism Developmental Disorders*. 2003;33(4):469–72. doi:10.1023/A:1025027231938

93. Grima NA, Rajaratnam SMW, Mansfield D, Sletten TL, Spitz G, Ponsford JL. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: A randomised controlled trial. *BMC Medicine*. 2018;16(1):1–10. doi:10.1186/s12916-017-0995-1

94. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(10):2597–605. doi:10.1185/030079907X233098

95. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Van Der Heijden KB, Oort FJ. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep*. 2017;40(2):1–11. doi:10.1093/sleep/zsw038

96. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):307–49. doi:10.5664/jcsm.6506

97. Fraer M, Kilic F. Serotonin: a different player in hypertension-associated thrombosis. *Hypertension*. 2015;65(5):942–8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05061

98. Cesuglio R. Serotonin: its place today in sleep preparation, triggering or maintenance. *Sleep Med*. 2018;(49):31–9. doi:10.1016/j.sleep.2018.05.034

99. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):269–81. doi:10.1016/j.smrv.2010.11.003

100. Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia caused by serotonin depletion is due to hypothermia. *Sleep*. 2015;38(12):1985–93. doi:10.5665/sleep.5256

101. Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochem Int*. 2013;62:324–39. doi:10.1016/j.neuint.2012.12.014

102. Wang L, Zhou C, Zhu D, Wang X, Fang L, Zhong J, et al. Serotonin-1A receptor alterations in depression: a meta-analysis

of molecular imaging studies. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):1–9. doi:10.1186/s12888-016-1025-0

103. Baranyi A, Amouzadeh-Ghadikolai O, Rothenhäusler HB, Theokas S, Robier C, Baranyi M, et al. Nitric oxide-related biological pathways in patients with major depression. *PLoS ONE*. 2015;10(11):1–15. doi:10.1371/journal.pone.0143397

104. Watts SW, Morrison SF, Davis RP, Barman SM. Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):359–88. doi:10.1124/pr.111.004697

105. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation [Internet]. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:187–93. doi:10.1016/j.biopha.2017.03.053

106. Rani M, Kumar R, Krishan P. Implicating the potential role of orexin in hypertension. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2017;390(7):667–76. doi:10.1007/s00210-017-1378-z

107. Rani M, Kumar R, Krishan P. Role of orexins in the central and peripheral regulation of glucose homeostasis: evidences & mechanisms. *Neuropeptides*. 2018;68:1–6. doi:10.1016/j.npep.2018.02.002

108. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4:1–10. doi:10.3389/fendo.2013.00018

109. Silvani A. Orexins and the cardiovascular events of awakening. *Temperature*. 2017;4(2):128–40. doi:10.1080/23328940.2017.1295128

110. Prober DA, Rihel J, Onah AA, Sung R-J, Schier AF. Hypocretin/Orexin overexpression induces an insomnia-like phenotype in zebrafish. *J Neurosci*. 2006;26(51):13400–10. doi:10.1523/JNEUROSCI.4332–06.2006

111. Tang S, Huang W, Lu S, Lu L, Li G, Chen X, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms. *Peptides*. 2017;88:55–61. doi:10.1016/j.peptides.2016.12.008

112. Shirasaka T, Nakazato M, Matsukura S, Takasaki M, Kanna H. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol*. 1999;277(6):1780–5.

113. Li A, Hindmarch CCT, Nattie EE, Paton JFR. Antagonism of orexin receptors significantly lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol*. 2013;591(17):4237–48. doi:10.1113/jphysiol.2013.256271

114. Clifford L, Dampney BW, Carrive P. Spontaneously hypertensive rats have more orexin neurons in their medial hypothalamus than normotensive rats. *Exp Physiol*. 2015;100(4):388–98. doi:10.1113/expphysiol.2014.084137

115. Schwimmer H, Stauss HM, Abboud F, Nishino S, Mignot E, Zeitzer JM. Effects of sleep on the cardiovascular and thermoregulatory systems: a possible role for hypocretins. *J Appl Physiol*. 2010;109(4):1053–63. doi:10.1152/japplphysiol.00516.2010

116. Berteotti C, Silvani A. The link between narcolepsy and autonomic cardiovascular dysfunction: a translational perspective. *Clinical Autonomic Research*. 2018;28(6):545–55. doi:10.1007/s10286-017-0473-z

117. Li A, Nattie E. Orexin, cardio-respiratory function, and hypertension. *Frontiers in Neuroscience*. 2014;8:1–18. doi:10.3389/fnins.2014.00022

118. Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure: recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(52):1–9. doi:10.1007/s11906-018-0850-6

Информация об авторах

Фильченко Ирина Александровна — клинический ординатор кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: iriina6994@gmail.com;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы по сомнологии НИЛ артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Терещенко Николай Михайлович — лаборант-исследователь лаборатории сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, e-mail: nikolaitereshenko@yandex.ru;

Сви́ряев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии НИЛ артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Вознюк Игорь Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», e-mail: voznjouk@yandex.ru

Author information

Irina A. Filchenko, Clinical resident, Department of neurology named after acad. S. N. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: iriina6994@gmail.com;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Associate Professor, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Nikolai M. Tereshchenko, Laboratory assistant, Laboratory of comparative somnology and neuroendocrinology, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, e-mail: nikolaitereshenko@yandex.ru;

Yurii V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Igor A. Voznjouk, MD, PhD, DSc, Prof, Deputy Director for Science, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, e-mail: voznjouk@yandex.ru

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.13:616-055.1.8-009.83

Динамика показателей барорефлекторной регуляции кровообращения в процессе тилт-теста у мужчин молодого возраста с вазовагальными обмороками в анамнезе

А. В. Барсуков¹, О. Г. Чепчерук¹, Д. В. Глуховской¹,
А. Е. Коровин^{1,2}, В. В. Яковлев¹, А. В. Гордиенко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Барсуков Антон Владимирович,
ФГБВОУ ВО «ВМА
им. С. М. Кирова» Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
03.03.19 и принята к печати 20.04.19.

Резюме

Актуальность. Вазовагальные обмороки (ВВО) относительно часто регистрируются в популяции лиц молодого возраста. **Цель исследования** — установить направленность изменений показателей барорефлекторной функции в ходе тилт-теста у соматически здоровых мужчин молодого возраста с наличием в анамнезе ВВО. **Материалы и методы.** Обследованы 102 человека в возрасте 18–30 лет, составившие 4 группы с учетом особенностей синкопального анамнеза и ответа на тилт-тест. Лица 1-й группы ($n = 14$) имели в анамнезе ВВО и положительный ответ на тилт-тест (обморок). У субъектов 2-й группы ($n = 14$) в анамнезе было указание на ВВО и верифицированный в ходе тилт-теста паттерн постуральной тахикардии (ПТ) без обморока. У лиц 3-й группы ($n = 42$) в анамнезе имели место ВВО и отрицательный ответ на тилт-тест. У субъектов 4-й группы ($n = 32$) не было в анамнезе ВВО, и они показали отрицательный результат тилт-теста. В ходе тилт-теста изучили динамику показателей барорефлекса — количество реакций барорефлекса (КРБ), индекс эффективности барорефлекса (ИЭБ), показатель барорефлекторной чувствительности (БРЧ). **Результаты.** У лиц каждой группы в исходной горизонтальной фазе тилт-теста показатели КРБ, ИЭБ, БРЧ соответствовали норме и не имели межгрупповых различий ($p > 0,05$). Перевод испытуемых в пассивный ортостаз сопровождался увеличением КРБ (в каждой группе, кроме группы контроля), уменьшением ИЭБ и БРЧ. Прирост КРБ в вертикальной фазе тилт-теста (относительно исходной горизонтальной фазы) составил 87%, 6%, 16%, у лиц 1-й, 2-й, 3-й групп соответственно, снижение КРБ у лиц 4-й группы составило 8%. Уменьшение ИЭБ в вертикальной фазе тилт-теста (относительно исходной горизонтальной фазы) составило: 22%, 19%, 12%, 10% у субъектов 1-й, 2-й, 3-й, 4-й групп соответственно. На фоне пассивного ортостаза наблюдалось снижение БРЧ: на 65%, 69%, 64%, 57% у лиц 1-й, 2-й, 3-й, 4-й групп соответственно. Возврат из вертикального положения в горизонтальное привел у субъектов каждой группы к выраженному снижению КРБ и возрастанию ИЭБ до величин меньше таковых в исходную горизонтальную фазу тилт-теста; к избыточному увеличению БРЧ, превысив дотестовые значения этого показателя в каждой группе участников исследования. **Заключе-**

чение. В условиях длительного пассивного ортостаза у соматически здоровых мужчин молодого возраста независимо от особенностей синкопального анамнеза наблюдается снижение барорефлекторной регуляторной функции. Среди лиц с наличием в анамнезе ВВО тилт-позитивные субъекты характеризуются более выраженным ортостаз-индуцированным падением показателя барорефлекторной чувствительности и индекса эффективности барорефлекса и замедленным восстановлением барорефлекторной функции по сравнению с тилт-негативными субъектами, и лицами, отреагировавшими на длительный пассивный ортостаз паттерном ПТ без утраты сознания.

Ключевые слова: вазовагальный обморок, мужской пол, молодой возраст, тилт-тест, барорефлекс

Для цитирования: Барсуков А. В., Чепчерук О. Г., Глуховской Д. В., Коровин А. Е., Яковлев В. В., Гордиенко А. В. Динамика показателей барорефлекторной регуляции кровообращения в процессе тилт-теста у мужчин молодого возраста с вазовагальными обмороками в анамнезе. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):158–168. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-158-168

Baroreflex circulation regulation during tilt test in young males with a history of vasovagal syncope

A. V. Barsukov¹, O. G. Chepcheruk¹, D. V. Glukhovskoy¹,
A. E. Korovin^{1,2}, V. V. Yakovlev¹, A. V. Gordienko¹

¹ Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anton V. Barsukov,
Kirov Military Medical Academy,
6 Akademician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: avbarsukov@yandex.ru

*Received 3 March 2019;
accepted 20 April 2019.*

Abstract

Background. Vasovagal syncope (VVS) are relatively often recorded in the population of young people. **Objective.** To establish the changes in the baroreflex function during the tilt test in healthy young males with the history of VVS. **Design and methods.** A total of 102 people aged 18–30 years were examined and divided into 4 groups, taking into account the specific features of fainting history and response to the tilt test. Subjects of the group 1 (n = 14) had a history of VVS and a positive response to the tilt test (syncope). Subjects of the group 2 (n = 14) had a history of VVS and a pattern of postural tachycardia without fainting verified during the tilt test. Subjects of the group 3 (n = 42) had a history of VVS and a negative response to the tilt test. Subjects of the group 4 (n = 32) did not have a history of VVS and showed a negative response to the tilt test. During the tilt test, we studied the dynamics of the baroreflex functional parameters (the number of baroreflex reactions (NBR), the baroreflex effectiveness index (BEI), the baroreflex sensitivity (BRS)). **Results.** In the individuals of each group, in the initial horizontal phase, values of NBR, BEI, BRS were within normal range and did not show significant intergroup differences ($p > 0,05$). The passive orthostasis was associated with the increase in NBR (in each group beside control group), a decrease in BEI and BRS. The increase in NBR in the vertical phase of the tilt test (relative to the initial horizontal phase) was 87%, 6%, 16% in the groups 1, 2, 3 and 4, respectively. The tilt-induced decrease in NBR comprised 8% in the group 4. The decrease in the BEI in the vertical phase of the tilt test (relative to the initial horizontal phase) consisted: 22%, 19%, 12%, 10% in subjects of the 1, 2, 3, 4 groups, respectively. During the passive orthostasis we observed a decrease in BRS: by 65%, 69%, 64%, 57% in individuals of the groups 1, 2, 3 and 4, respectively. Returning from a vertical to a horizontal position in all

groups led to a pronounced decrease in NBR and an increase in the BEI to values lower than in baseline horizontal tilt test phase; to an excessive increase in the BRS exceeding the pre-test values in each study group. **Conclusions.** In prolonged passive orthostasis, healthy young males, regardless of the fainting history, demonstrate a decrease in the baroreflex regulation. Among those with the history of VVS, tilt-positive subjects are characterized by a more pronounced orthostasis-induced drop in the baroreflex sensitivity and the baroreflex effectiveness index and a slow recovery of the baroreflex regulatory function compared to the tilt-negative subjects and to those who demonstrated postural tachycardia pattern without syncope.

Key words: vasovagal syncope, male gender, young age, tilt test, baroreflex

For citation: Barsukov AV, Chepcheruk OG, Glukhovskoy DV, Korovin AE, Yakovlev VV, Gordienko AV. Baroreflex circulation regulation during tilt test in young males with a history of vasovagal syncope. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2019;25(2):158–168. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-158-168

Введение

Синкопальные состояния (обмороки, синкопе) — реальная клиническая проблема, с которой хотя бы однократно на протяжении жизни сталкивается более 30 % общей популяции [1]. Вазовагальные обмороки (ВВО) занимают лидирующее положение (две трети) в структуре всех транзиторных утрат сознания [2]. Вазовагальные синкопе характеризуются развитием вегетативных симптомов, таких как чувство жара, тошнота при воздействии различных триггеров (наиболее типичным из которых считается продолжительный ортостаз), за которыми следуют головокружение и транзиторное отключение сознания. Несмотря на широкую распространенность ВВО, их патофизиология, подходы к профилактике продолжают активно изучаться. Диагностический поиск причин транзиторных утрат сознания является междисциплинарной задачей, сфокусированной преимущественно в сфере профессиональных интересов врача-кардиолога [1, 3].

Многочисленные исследования позволили предположить роль кардиоваскулярных рефлексов в генезе ВВО, приводящих к возрастанию вагусного и/или утрате периферического симпатического тонуса [4]. В ряде работ было показано нарушение барорефлекторной регуляции кровообращения у пациентов с ВВО, при этом авторы различных исследований продемонстрировали неодинаковые тенденции в показателях чувствительности и эффективности барорефлекса — уменьшение, увеличение, отсутствие изменений в ответ на различные провокационные тесты [5]. Длительная пассивная ортостатическая проба (тилт-тест) служит широко применяемым способом воссоздания условий для реализации рефлекторного синкопального состояния. Динамика показателей барорефлекторной регуляции в период пассивного ортостаза у тилт-позитивных и тилт-негативных субъектов представляет научно-практический интерес для исследователей и клиницистов.

Цель исследования — установить направленность изменений показателей функционального состояния барорефлекса в ходе тилт-теста у соматически здоровых мужчин молодого возраста с наличием в анамнезе вазовагальных синкопальных состояний.

Материалы и методы

На этапе прескрининга нами были обследованы 100 мужчин в возрасте от 18 до 44 лет, имевших в анамнезе хотя бы одну транзиторную утрату сознания рефлекторного (вазовагального) генеза. Из общей когорты обследованных лиц отобрали 70 человек в возрасте от 18 до 30 лет, подписавших информированное согласие для участия в исследовании и соответствовавших критериям включения по признаку отсутствия какой-либо нейропсихической, соматической и иной сопутствующей органической патологии. Рефлекторная природа спонтанных обмороков у кандидатов для участия в исследовании в каждом случае была подтверждена клинико-анамнестическими сведениями с применением специально разработанной анкеты. Всем испытуемым провели длительную пассивную ортостатическую пробу (ДПОП или тилт-тест) по Вестминстерскому протоколу, на основе результатов которого сформировали три группы. В целях корректной оценки полученных данных у лиц с наличием синкопального анамнеза нами была сформирована контрольная группа, состоявшая из 32 мужчин, у которых в анамнезе отсутствовали утраты сознания, а результат тилт-теста оказался отрицательным. На этапе прескрининга для отбора в контрольную группу были обследованы 40 здоровых мужчин (у 8 зарегистрирован положительный ответ на тилт-тест, они были исключены из дальнейшего участия в исследовательском проекте). В конечном итоге в исследование были включены 102 человека, составившие четыре группы, сопоставимые не только по гендерному признаку, но и по возрасту.

В 1-ю группу (основную) включили 14 лиц с наличием в анамнезе рефлекторных транзиторных утрат сознания и положительным результатом ДПОП (то есть развитием обморока) (средний возраст $21,5 \pm 3,38$ года). Во 2-ю группу (сравнения) вошли 14 пациентов с наличием в анамнезе рефлекторных обмороков и верифицированного в ходе тилт-теста паттерна постуральной тахикардии (ПТ) без обморока (средний возраст $21,5 \pm 3,07$ года). В 3-ю группу (сравнения) включили 42 субъекта с наличием в анамнезе рефлекторных транзиторных утрат сознания и отрицательным результатом ДПОП (средний возраст $26,2 \pm 4,13$ года). Группу контроля (4-ю группу) составили 32 испытуемых без наличия в анамнезе транзиторных отключений сознания и отрицательным результатом ДПОП (средний возраст $24,0 \pm 4,28$ года).

Общая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1. Как следует из таблицы 1, все участники исследования соответствовали молодой возрастной группе и характеризовались нормальной массой тела, индексированной по площади поверхности тела. Испытуемые 1-й, 2-й и 3-й групп имели в анамнезе от 1 до 3 синкопальных эпизодов рефлекторной природы. Количество синкоп в анамнезе у лиц 1-й группы составило $1,64 \pm 0,92$, у субъектов 2-й группы — $1,41 \pm 0,50$, у испытуемых 3-й группы — $1,39 \pm 0,54$ (различия между группами незначимы, $p > 0,05$).

Возраст, в котором состоялся дебют рефлекторного отключения сознания, оказался меньшим у лиц 1-й группы по сравнению с субъектами 2-й ($p < 0,05$) и 3-й ($p < 0,05$) групп. Значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления, зарегистрированные в офисных условиях, соответствовали нормотензии и не различались у участников исследования из сформированных групп ($p > 0,05$). Офисная частота сердечных сокращений (ЧСС) у лиц 1-й группы оказалась меньшей по сравнению с субъектами 2-й ($p > 0,05$), 3-й ($p < 0,05$), 4-й ($p < 0,01$) групп. У испытуемых 2-й и 4-й групп также наблюдались значимые различия со стороны офисной ЧСС ($p < 0,05$).

Наряду с рутинными лабораторно-инструментальными исследованиями каждому участнику проекта нами была выполнена длительная пассивная ортостатическая проба (тилт-тест). ДПОП проводили на аппарате TASK FORCE 3040i (Австрия) с использованием вертикализатора Lojer-Tilt (Финляндия) по Вестминстерскому протоколу в соответствии с рекомендациями экспертов Европейского общества кардиологии [6]. Выполнение тилт-теста было направлено на воссоздание длительного пассивного постурального стресса для определения наличия у испытуемого автономного субстрата рефлекторного обморока. На основе данных тилт-теста у лиц с предшествующим анамнезом спонтан-

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (М ± σ)

Показатель	1-я группа (основная) (анамнез «+», тилт «+») n = 14	2-я группа (сравнения) (анамнез «+», тилт «паттерн ПТ») n = 14	3-я группа (сравнения) (анамнез «+», тилт «-») n = 42	4-я группа (контроль) (анамнез «-», тилт «-») n = 32
Возраст, годы	$21,5 \pm 3,38$	$21,5 \pm 3,07$	$26,2 \pm 4,13$	$24,0 \pm 4,28$
ИМТ, кг/м ²	$21,6 \pm 1,49$	$22,5 \pm 2,73$	$24,3 \pm 3,27^{\#}$	$24,5 \pm 3,71^{\wedge}$
Количество синкопальных эпизодов в анамнезе, n	$1,64 \pm 0,92$	$1,41 \pm 0,50$	$1,39 \pm 0,54$	Не применимо
Возраст дебюта обмороков, годы	$17,7 \pm 1,26$	$21,9 \pm 6,36^*$	$19,5 \pm 2,22^{\#}$	Не применимо
Офисный уровень САД, мм рт. ст.	$113 \pm 7,60$	$111 \pm 5,65$	$114 \pm 7,65$	$115 \pm 5,83$
Офисный уровень ДАД, мм рт. ст.	$72,7 \pm 7,25$	$66,2 \pm 9,05$	$72,3 \pm 7,01$	$71,6 \pm 7,59$
Офисная ЧСС, в мин	$61,7 \pm 7,08$	$63,2 \pm 8,93$	$69,7 \pm 10,0^{\#}$	$71,4 \pm 8,88^{\wedge}, *$

Примечание: ПТ — постуральная тахикардия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений. Различия между показателями у лиц 1-й и 2-й групп статистически значимы (* — $p < 0,05$); различия между показателями у лиц 1-й и 3-й групп статистически значимы ($\#$ — $p < 0,05$); различия между показателями у лиц 1-й и 4-й групп статистически значимы ($\wedge$ — $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ — $p < 0,01$); различия между показателями у лиц 2-й и 4-й групп статистически значимы (* — $p < 0,05$).

ных синкопальных эпизодов нами осуществлялось распределение участников исследования в 1-й, 2-й и 3-й группах. Вестминстерский протокол теста предполагал оценку общеклинических проявлений и гемодинамических показателей в трех последовательных фазах — исходной горизонтальной фазе продолжительностью 10 минут, вертикальной (угол наклона поворотного стола 60°) фазе с максимальной продолжительностью 45 минут в случае отрицательного результата или меньшей продолжительностью в случае возникновения синкопального состояния, а также завершающей горизонтальной фазе продолжительностью 10 минут. Непрерывно в течение всего исследования в режиме «от сокращения к сокращению» или “beat-to-beat” регистрировали следующие параметры гемодинамики: ЧСС (в 1 минуту); артериальное давление (АД) (систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее гемодинамическое) (мм рт. ст.); объемно-импедансные показатели (минутный объем кровообращения (л/мин), сердечный индекс (л/мин/м²), общее периферическое сосудистое сопротивление (дин $\times$ с/см⁵)); показатели барорефлекторной функции (количество реакций барорефлекса (КРБ, ед), индекс эффективности барорефлекса (ИЭБ, %), показатель барорефлекторной чувствительности (БРЧ, мс/мм рт. ст.)).

При изучении показателей барорефлекторной регуляции учитывали данные автоматического анализа временных последовательностей колебаний САД и соответствующих им изменений продолжительности RR-интервалов. Срабатывание барорефлекса констатировалось при наличии однонаправленности изменений САД и RR-интервалов. Количество реакций барорефлекса (ед/мин) усредняли за 1 минуту каждой фазы тилт-теста.

Индекс эффективности барорефлекса (%) определяли как отношение между числом эпизодов срабатывания барорефлекса (то есть валидных всплесков САД (однонаправленных (либо убывающих, либо возрастающих), различающихся в пределах участка на 1 мм рт. ст. и более и имеющих в своем составе не менее трех кардиоциклов), за которыми следуют соответствующие рефлекторные пульсовые интервалы, к общему числу всплесков САД в данный отрезок времени [7]. Этот показатель рассчитывали для событий срабатывания барорефлекса в ответ как на повышение, так и на снижение САД. Чувствительность барорефлекса (мс/мм рт. ст.) определяли по усредненному за каждый этап тилт-теста значению коэффициента регрессии зависимости длительности RR-интервала от САД в каждом эпизоде срабатывания барорефлекса.

Тилт-тест считали положительным в случае возникновения синкопального состояния. Наряду

с оценкой общего состояния пациента, на основе специфики тилт-индуцированных изменений рутинных параметров гемодинамики определяли гемодинамический паттерн результатов ДПОП. Физиологический паттерн констатировали в случаях, когда наблюдались незначительные (на 10–15 % от исходных значений) изменения АД (чаще — повышение) и ЧСС (обычно — повышение). Паттерны тилт-индуцированных рефлекторных синкопальных состояний определяли в соответствии с классификацией VASIS, разработанной на основе данных, полученных в исследовании Vasovagal Syncope International Study [8]: смешанный (тип 1), кардиоингибиторный без асистолии (тип 2 А), кардиоингибиторный с асистолией (тип 2 В), вазодепрессорный (тип 3).

В 1-ю группу нами были включены лица ($n = 14$) с любым из вариантов тилт-индуцированного синкопального состояния. В соответствии с классификацией VASIS, из 14 тилт-позитивных испытуемых в 6 случаях был констатирован гемодинамический паттерн 1-го типа (смешанный), в 1 случае — гемодинамический паттерн 2 В типа (кардиоингибиторный с асистолией), в 7 случаях — гемодинамический паттерн 3-го типа (вазодепрессорный). В ходе исследования в пределах изученной выборки, обследованной с применением исключительно Вестминстерского протокола тилт-теста (то есть протокола без медикаментозной провокации), нами не было верифицировано ни одного паттерна 2 А типа.

В случае выявления в ходе тилт-теста паттерна ПТ без обморока испытуемых распределяли во 2-ю группу ($n = 14$). Паттерн ПТ диагностировали в случае выявления в вертикальной фазе ДПОП прироста ЧСС (на > 30 в 1 минуту от исходных значений или при достижении > 120 в 1 минуту после нахождения в ортостазе в течение 10 минут) при отсутствии критериев ортостатической гипотензии [2]. У лиц в возрасте 18–19 лет ориентировались на уточненный критерий паттерна ПТ (прирост ЧСС на > 40 в 1 минуту после нахождения в вертикальном положении в течение 10 минут) [2].

Статистическую обработку данных осуществляли непараметрическими методами, используя пакет прикладных программ StatSoft Statistica 13.3. Для выявления различий между группами (переменными) проводили проверку статистических гипотез о равенстве генеральных средних с использованием факторного дисперсионного анализа (ANOVA), в результате которого распределения оказались ненормальными. Поэтому межгрупповые различия оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и непараметрических критериев — U-критерия Манна–Уитни и H-критерия Краскелла–Уоллиса.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
У УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ($M \pm \sigma$)**

Показатель	1-я группа (основная) (анамнез «+», тилт «+») n = 14	2-я группа (сравнения) (анамнез «+», тилт «паттерн ПТ») n = 14	3-я группа (сравнения) (анамнез «+», тилт «-») n = 42	4-я группа (контроля) (анамнез «-», тилт «-») n = 32
Показатели в исходную горизонтальную фазу тилт-теста				
САД, мм рт. ст.	117 ± 9,32	114 ± 9,6	117 ± 8,57	116 ± 6,88
ЧСС, в 1 мин	65,8 ± 8,90	63,5 ± 7,72	70,7 ± 1,1	73,7 ± 13,2
КРБ, ед/мин	5,08 ± 2,92	5,62 ± 2,38	5,67 ± 2,44	6,47 ± 2,54
ИЭБ, %	73,4 ± 13,3	71,0 ± 10,9	74,8 ± 14,7	78,0 ± 8,39
БРЧ, мс/мм рт. ст.	20,9 ± 7,65	24,9 ± 14,1	21,7 ± 11,5	20,3 ± 14,07
Показатели в вертикальную фазу тилт-теста				
САД, мм рт. ст.	119 ± 11,1	121 ± 8,32	125 ± 8,63	126 ± 10,22
ЧСС, в 1 мин	93,7 ± 13,5	112 ± 17,0*	90,6 ± 12,5 ⁺	94,2 ± 17,5 [*]
КРБ, ед/мин	9,5 ± 3,40	5,96 ± 2,91*	6,57 ± 2,90 [#]	5,95 ± 2,68 [^]
ИЭБ, %	57,3 ± 14,8	57,6 ± 20,6	66,0 ± 18,6 [#]	70,5 ± 10,1 ^{^*}
БРЧ, мс/мм рт. ст.	7,18 ± 2,08	7,76 ± 3,26	7,82 ± 2,64	8,80 ± 1,93 [^]
Показатели в завершающую горизонтальную фазу тилт-теста				
САД, мм рт. ст.	117 ± 17,5	120 ± 12,3	121 ± 11,1	122 ± 17,3
ЧСС, в 1 мин	68,8 ± 13,6	64,8 ± 8,53	67,5 ± 8,84	73,1 ± 12,2
КРБ, ед/мин	2,66 ± 1,59	2,55 ± 1,44	3,28 ± 1,61	3,70 ± 1,62
ИЭБ, %	66,3 ± 15,6	65,9 ± 12,1	66,2 ± 18,1	74,0 ± 6,16
БРЧ, мс/мм рт. ст.	26,1 ± 18,3	28,1 ± 12,3	25,9 ± 13,6	34,5 ± 13,2

Примечание: ПТ — постуральная тахикардия; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; КРБ — количество реакций барорефлекса; ИЭБ — индекс эффективности барорефлекса; БРЧ — барорефлекторная чувствительность. Различия между показателями у лиц 1-й и 4-й групп статистически значимы ([^] — $p < 0,05$, ^{^^} — $p < 0,01$); различия между показателями у лиц 1 и 2 групп статистически значимы (* — $p < 0,05$); различия между показателями у лиц 2-й и 3-й групп статистически значимы (⁺ — $p < 0,05$); различия между показателями у лиц 1-й и 3-й групп статистически значимы ([#] — $p < 0,05$); различия между показателями у лиц 2-й и 4-й групп статистически значимы (* — $p < 0,05$).

Данные представили в виде $M \pm \sigma$ (где M — среднее значение по группе, σ — среднеквадратическое отклонение). Критическим уровнем значимости межгрупповых различий считали $p \leq 0,05$.

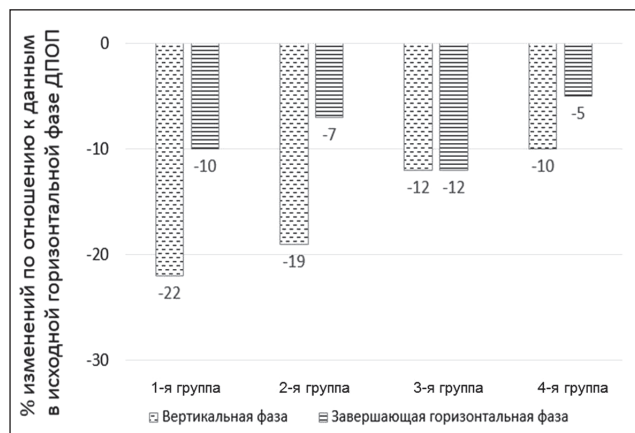
Результаты

В текущей статье мы приводим данные, касающиеся преимущественно динамики показателей функционального состояния барорефлекса в период ДПОП. В таблице 2 отражены значения САД, ЧСС, показатели барорефлекторной функции (количество реакций барорецепторов, индекс эффективности барорефлекса, показатель барорефлекторной чувствительности), оцененные в режиме “beat-to-beat” в исходной горизонтальной, пассивной вертикальной и завершающей горизонтальной фазах тилт-теста. Динамика изменений индекса эффективности барорефлекса и показателя барорефлекторной чувствительности в ходе тилт-теста отражена на рисунках 1, 2.

У лиц каждой группы показатели САД и ЧСС в исходном (горизонтальном) положении соответ-

ствовали нормальному диапазону значений и существенно не различались между группами ($p > 0,05$). В условиях ортостаза среднегрупповые показатели САД незначительно увеличились. Значения САД в вертикальной фазе теста не различались между группами ($p > 0,05$). На фоне перевода испытуемых в вертикальное положение наблюдалось закономерное возрастание ЧСС, при этом у лиц 2-й группы оно оказалось максимальным, собственно характеризуя паттерн ПТ. Прирост ЧСС в вертикальную фазу ДПОП относительно исходных значений составил: в 1-й группе — 43 %, во 2-й группе — 76 %, в 3-й группе — 32 %, в 4-й группе — 28 %. В вертикальной фазе тилт-теста ЧСС у пациентов 2-й группы превосходила значения данного показателя у лиц 1-й, 3-й, 4-й групп ($p < 0,05$ для каждой группы). В завершающей горизонтальной фазе тилт-теста величины САД незначительно снизились (в 1–4-й группах), ЧСС уменьшилась фактически до исходных ее значений в каждой группе. Значения САД и ЧСС в завершающей горизонтальной фазе теста не различались между группами ($p > 0,05$).

Рисунок 1. Динамика индекса эффективности барорефлекса у обследованных лиц при переводе в пассивный ортостаз и возврате в горизонтальное положение относительно значений в исходную горизонтальную фазу тилт-теста



Примечание: ДПОП — длительная пассивная ортостатическая проба.

У участников исследования каждой группы в исходном горизонтальном положении показатели КРБ и ИЭБ соответствовали физиологическим значениям и не различались среди испытуемых (для КРБ: межгрупповые различия — $p > 0,05$; для ИЭБ: межгрупповые различия — $p > 0,05$).

При переводе пациентов в пассивный ортостаз наблюдались увеличение КРБ у испытуемых 1-й, 2-й, 3-й групп и незначительное уменьшение этого показателя у лиц группы контроля. Тилт-индуцированный прирост КРБ (усредненного за 1 минуту соответствующей фазы теста) оказался чрезмерным среди пациентов основной группы. Значения КРБ в вертикальной фазе тилт-теста (относительно исходной горизонтальной фазы) возросли: в 1-й группе на 87 %, во 2-й группе на 6 %, в 3-й группе на 16 %, а в 4-й группе уменьшилось на 8 %.

Различие усредненных за 1 минуту величин КРБ в вертикальной фазе тилт-теста оказалось незначительным между лицами 2-й и 3-й групп, 2-й и 4-й групп, 3-й и 4-й групп ($p > 0,05$), но существенным между субъектами 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$), 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$), 1-й и 4-й групп ($p < 0,05$). Возврат из вертикального в горизонтальное положение привел у субъектов каждой группы к выраженному снижению КРБ до величин меньше таковых в исходную горизонтальную фазу тилт-теста. Так, значения КРБ в завершающей горизонтальной фазе ДПОП оказались меньше таковых в исходной фазе: у лиц 1-й группы на 47 %, у лиц 2-й группы — на 54 %, у лиц 3-й группы — на 42 %, у лиц 4-й группы — на 34 %. Межгрупповые различия усредненных за 1 минуту значений КРБ в за-

Рисунок 2. Динамика показателя барорефлекторной чувствительности у обследованных лиц при переводе в пассивный ортостаз и возврате в горизонтальное положение относительно значений в исходную горизонтальную фазу тилт-теста



Примечание: ДПОП — длительная пассивная ортостатическая проба.

вершающей горизонтальной фазе тилт-теста среди испытуемых были незначимы ($p > 0,05$).

В условиях пассивного ортостаза было отмечено уменьшение ИЭБ (относительно исходной горизонтальной фазы), составив: 22 % в 1-й группе, 19 % во 2-й группе, 12 % в 3-й группе, 10 % в 4-й группе. Различия абсолютных величин ИЭБ в вертикальной фазе тилт-теста оказались несущественными между лицами 1-й и 2-й групп, 2-й и 3-й групп, 3-й и 4-й групп ($p > 0,05$), но значимыми между испытуемыми 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$), 1-й и 4-й групп ($p < 0,01$), 2-й и 4-й групп ($p < 0,05$). Возврат из вертикального в горизонтальное положение привел у субъектов каждой группы к возрастанию ИЭБ до величин, меньших таковых в исходную горизонтальную фазу тилт-теста. Величины ИЭБ в завершающей горизонтальной фазе ДПОП оказались меньше по сравнению с таковыми в исходной горизонтальной фазе: у лиц 1-й группы на 10 %, у лиц 2-й группы — на 7 %, у лиц 3-й группы — на 12 %, у лиц 4-й группы — на 5 %.

Межгрупповые различия абсолютных значений как КРБ, так и ИЭБ в завершающей горизонтальной фазе тилт-теста среди испытуемых были незначимы ($p > 0,05$).

Показатель барорефлекторной чувствительности оказался в физиологическом диапазоне значений и сопоставимым у лиц 1–4-й групп ($p > 0,05$). На фоне пассивного ортостаза наблюдалось закономерное снижение чувствительности барорефлекса: на 65 %, 69 %, 64 %, 57 % у лиц 1-й, 2-й, 3-й, 4-й групп соответственно. Наименьший показатель чувствительности барорефлекса в условиях ортостаза был зафиксирован у тилт-положительных испытуе-

мых с развитием синкопе, а наибольший — у лиц группы контроля без наличия в анамнезе обмороков (различия показателя между 1-й и 4-й группами: $p < 0,05$). Возврат испытуемых в горизонтальное положение привел к выраженному (гиперкомпенсаторному) увеличению чувствительности барорефлекса, превысив дотестовые значения этого показателя в каждой группе участников исследования. В таблице 3 отражены изменения показателей барорефлекторной регуляции (ИЭБ и БРЧ) у лиц основной группы в ходе тилт-теста. Отмечена достаточно высокая вариабельность этих параметров в динамике. Вместе с тем у обследованных нами тилт-позитивных субъектов не удалось выявить четкой зависимости направленности барорефлекторных реакций от варианта гемодинамического ответа в соответствии с классификацией VASIS.

Обсуждение

Исходно нормальные показатели барорефлекторной регуляции (КРБ, ИЭБ, БРЧ) у испытуемых каждой группы в целом подтверждают существующие представления о том, что для лиц молодого возраста характерны более высокие значения этих показателей по сравнению с лицами старших воз-

растных групп [9]. По нашим данным, ортостатически неустойчивые пациенты (имевшие в анамнезе синкопе и на текущем этапе положительный ответ на тилт-тест) в отличие от испытуемых других групп характеризовались чрезмерным (гиперкомпенсаторным) увеличением количества реакций барорефлекса в вертикальной фазе теста, но более глубоким снижением этого показателя в завершающей горизонтальной фазе ДПОП (относительно значений КРБ в исходной горизонтальной фазе). Следует констатировать однонаправленность изменений как индекса эффективности барорефлекса, так и показателя чувствительности барорефлекса в процессе ДПОП у обследованных нами лиц с наличием обмороков в анамнезе и без таковых.

По мнению некоторых авторов, регистрируемое в период ДПОП увеличение числа срабатываний барорефлекса у тилт-положительных субъектов может «отражать механизм специфической компенсации его недостаточности, формируемой в условиях сниженной барорефлекторной чувствительности» [10]. Пациенты основной группы отличались от обследованных лиц остальных групп более выраженным падением ИЭБ после перевода их в пассивный ортостаз. Данный показатель не возвратился к ис-

Таблица 3

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
(ИНДЕКС ЭФФЕКТИВНОСТИ БАРОРЕФЛЕКСА, БАРОРЕФЛЕКТОРНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ)
У ИСПЫТУЕМЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПРИ ИХ ПЕРЕВОДЕ В ВЕРТИКАЛЬНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ
И ПОСЛЕДУЮЩЕМ ВОЗВРАТЕ В ГОРИЗОНТАЛЬНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ**

№ пациента п/п	Вариант ответа на тилт-тест по VASIS	Динамика показателей относительно их значений в исходной горизонтальной фазе тилт-теста (в процентах)			
		Изменение ИЭБ в вертикальной фазе	Изменение ИЭБ в завершающей горизонтальной фазе	Изменение показателя БРЧ в вертикальной фазе	Изменение показателя БРЧ в завершающей горизонтальной фазе
1	1	-31,9	-22,7	-49,5	230
2	1	-9,89	13,5	-64,1	-49,3
3	1	-19,4	-34,1	-64,2	-37,5
4	1	-41,1	14,1	-71,5	34,7
5	1	-45,2	-15,0	-82,3	66,4
6	1	-43,7	-21,9	-72,2	-62,9
7	2	1,89	-15,1	-74,5	18,6
8	3	-7,26	10,2	-76,9	24
9	3	-52,7	-15,6	-84,7	-70,8
10	3	3,37	-2,54	-60,8	-10,1
11	3	-6,39	-20,4	-72,7	-18,3
12	3	-57,5	16,4	-41,6	2,78
13	3	2,79	31,1	-78,8	36,3
14	3	5,5	-59,2	-11,82	192
Итого	—	-22,3	-10	-64,7	25,4

Примечание: ИЭБ — индекс эффективности барорефлекса; БРЧ — барорефлекторная чувствительность.

ходным (дотестовым) значениям в течение завершающей горизонтальной фазы тилт-теста в каждой группе лиц, при этом наименьшие величины ИЭБ регистрировались в 1-й (основной) группе участников исследования. Барорефлекторная чувствительность в покое соответствовала норме у участников нашего исследования независимо от особенностей их синкопального анамнеза. На фоне пассивного ортостаза все испытуемые продемонстрировали выраженное падение этого показателя, при этом наименьшее значение показателя БРЧ было зафиксировано у тилт-положительных субъектов (1-я группа), а наибольшее — у тилт-отрицательных субъектов группы контроля. Возврат испытуемых каждой группы в горизонтальное положение сопровождался избыточным приростом БРЧ до величин, превышавших дотестовые значения этого показателя (наименьший прирост продемонстрировали лица 1-й группы, а максимальный — лица 4-й группы). Следовательно, в течение 10 минут после ортостаза у всех участников проекта чувствительность барорефлекса восстановилась, однако его эффективность не достигла дотестового уровня. В завершающей части ДПОП наихудшее соотношение чувствительность/эффективность оказалось присуще тилт-позитивным субъектам с анамнезом спонтанных обмороков, а лучшее — тилт-негативным лицам без синкопального анамнеза. Таким образом, обследованные нами тилт-позитивные пациенты характеризовались чрезмерным, но неэффективным увеличением срабатываний барорефлекса в условиях длительного пассивного ортостаза.

Роль артериального барорефлекса в патофизиологии нейрорефлекторных обмороков продолжает активно изучаться [4, 5, 11]. Предполагается, что аномальный барорефлекторный ответ на ортостатический стресс играет важную роль в их развитии. Данные о состоянии барорефлекторной чувствительности в отношении контроля ЧСС и АД у пациентов с тилт-индуцированными синкопальными состояниями противоречивы [4, 11–13]. Сообщается о том, что у лиц с вазовагальными обмороками при анализе непрерывно регистрируемых величин АД и ЧСС, а также их спонтанных колебаний, имеются расстройства артериальной барорефлекторной регуляции, необходимой для эффективного противодействия артериальной гипотензии, преимущественно в виде запаздывания тахикардитической реакции в ответ на транзиторные снижения АД [10].

P. Mitro и соавторы (2015), изучив барорефлекторную чувствительность в ходе тилт-теста у 51 пациента с анамнезом вазовагальных обмороков, показали, что в покое и непосредственно перед утратой сознания у лиц с положительным

результатом тилт-теста не было различий по индексу эффективности барорефлекса по сравнению с таковым у тилт-негативных субъектов. Однако в период развития обморока у соответствующей части обследованных лиц было отмечено уменьшение ИЭБ [14]. Ранее J. F. Sneddon и соавторы (1993) не обнаружили значимых различий показателя БРЧ у пациентов с кардиоингибиторным и вазодепрессорным паттерном ответа на тилт-тест [15].

A. Chaddha и соавторы (2016) констатировали повышенную чувствительность барорефлекса в исходном горизонтальном положении и начальном периоде вертикальной фазы ДПОП у тилт-позитивных лиц с ВВО в анамнезе, обеспечивающую возможность должного прироста ЧСС в ответ на возникающие колебания АД. Авторы отметили, что лицам с асистолической реакцией на тилт-тест оказалась свойственна наиболее высокая БРЧ в пресинкопальном периоде [16].

S. H. Lee и соавторы (2017) сообщили о том, что тилт-позитивные субъекты характеризовались более высокими значениями БРЧ в претестовом периоде (то есть в исходном горизонтальном положении) по сравнению с тилт-негативными испытуемыми, однако при создании условий пассивного ортостаза у первых наблюдалась более выраженная степень снижения БРЧ, отражавшая несовершенство вазовагального контроля, направленного на преодоление низкого АД. В результате слабого барорефлекторного ответа создаются предпосылки для развития синкопального состояния [17]. В определенной мере полученные нами данные относительно динамики БРЧ совпадают с результатами исследования S. H. Lee и соавторов (2017). И в более ранних работах различными исследователями было констатировано снижение чувствительности барорефлекса в период вертикальной фазы тилт-теста [18, 19], однако отдельные авторы, напротив, свидетельствовали о возрастании БРЧ [20]. Таким образом, обнаруженная в нашем собственном исследовании тилт-индуцированная динамика ИЭБ и БРЧ в целом поддерживает доминирующие научные представления в этой области.

Сравнительная оценка изменений барорефлекторной регуляции посредством временного анализа ритмограммы и динамики АД у здоровых добровольцев и лиц с автономной нейропатией вследствие сахарного диабета 1-го типа, выполненная М. И. Богачевым и соавторами (2006), показала, что в ответ на пассивный ортостаз у здоровых испытуемых происходит снижение чувствительности барорефлекса, а у лиц с автономной нейропатией — нет [21]. Авторы также обнаружили, что и в горизонтальном положении, и в пассивном ортостазе

у здоровых субъектов скорость деактивации барорефлекса превосходила скорость его активации, при этом у испытуемых с сахарным диабетом была отмечена обратная тенденция. На низкую скорость активации барорефлекса в контексте нашего исследования косвенно указывает факт недостижения дотестового уровня ИЭБ в течение завершающей горизонтальной фазы во всех обследованных группах соматически здоровых мужчин.

Физиологическое обоснование преходящего снижения БРЧ у здоровых лиц в ходе ДПОП остается не вполне ясным. Одна из существующих точек зрения базируется на выявленном взаимном влиянии артериального и кардиопульмонального барорефлекса [22]. Другая точка зрения, заслуживающая дальнейшего изучения, сводится к тому, что некоторое снижение БРЧ при переходе в вертикальное положение способствует большей гибкости изменчивости АД, противодействующей его выраженному падению [23]. Известно, что у здоровых людей прогрессивное увеличение или уменьшение всплесков САД, регистрируемое в режиме “beat-to-beat”, не всегда совпадает с барорефлекс-опосредованным удлинением или укорочением пульсовых интервалов. В связи с этим для количественной оценки данного феномена был предложен ИЭБ, определенный как отношение между числом всплесков САД, за которыми следуют соответствующие рефлекторные пульсовые интервалы, к общему числу всплесков САД в данный отрезок времени [7].

Выводы

1. Изученная выборка соматически здоровых мужчин молодого возраста гетерогенна по признаку особенностей динамики показателей барорефлекторной регуляции кровообращения в условиях длительного пассивного ортостаза.

2. При переходе из горизонтального положения в длительный пассивный ортостаз для тилт-позитивных пациентов с наличием в анамнезе ВВО в отличие от лиц с тилт-индуцированным паттерном ПТ и тилт-негативных субъектов характерно резкое увеличение количества реакций барорефлекса.

3. Среди лиц с наличием в анамнезе ВВО тилт-позитивным испытуемым свойственно более выраженное ортостаз-индуцированное падение ИЭБ и барорефлекторной чувствительности по сравнению с субъектами, отреагировавшими на длительный пассивный ортостаз паттерном ПТ без утраты сознания, а также тилт-негативными лицами.

4. Завершающая горизонтальная фаза длительной пассивной ортостатической пробы характеризуется избыточностью ускоренного возрастания барорефлекторной чувствительности на фоне за-

медленного восстановления эффективности барорефлекса. Тилт-позитивные лица с наличием в анамнезе ВВО имеют худшую динамику нормализации барорефлекторной функции после ортостаза относительно субъектов с тилт-индуцированным паттерном ПТ или физиологическим гемодинамическим ответом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037
2. Sheldon RS, Grubb BP II, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12(6):41–63. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.029
3. Барсуков А. В., Глуховской Д. В., Чепчерук О. Г., Диденко М. В., Бобров А. Л. Синкопальные состояния как сфера профессиональных интересов врача-кардиолога. *Вестн. Росс. Воен. мед. акад.* 2016;3 (55):251–259. [Barsukov AV, Glukhovskoy DV, Chepcheruk OG, Didenko MV, Bobrov AL. Syncope as a sphere of professional interests of a cardiologist. *Vestn Ross Mil Med Acad.* 2016;3(55):251–259. In Russian].
4. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102 (23):2898–2906. doi: org/10.1161/01.CIR.102.23.2898
5. Iacoviello M, Forleo C, Guida P et al. Independent role of reduced arterial baroreflex sensitivity during head-up tilt testing in predicting vasovagal syncope recurrence. *Europace*. 2010;12 (8):1149–1155. doi:10.1093/europace/euq149
6. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631–2671. doi:10.1093/eurheartj/ehp298
7. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Mancina G, Pedotti A. Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(3):744–751.
8. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace*. 2000;2(1):66–76.
9. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res*. 1971;29(4):424–431.
10. Зюзина Н. Е. Состояние барорефлекторной регуляции у больных вазовагальными обмороками: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05. М., 2015: 106 [Zyuzina NE. Condition of baroreflex regulation in patients with vasovagal syncope: PhD thesis: 14.01.05. M., 2015: 106. In Russian].
11. Iacoviello M, Guida P, Forleo C, Sorrentino S, D’Alonzo L, Favale S. Impaired arterial baroreflex function before nitrate-

induced vasovagal syncope during head-up tilt test. *Europace*. 2008;10(10):1170–1175. doi:10.1093/europace/eun217

12. Pitzalis M, Parati G, Massari F, Guida P, Di Rienzo M, Rizzon B et al. Enhanced reflex response to baroreceptor deactivation in subjects with tilt-induced syncope. *Jam Coll Cardiol*. 2003;41(7):1167–1173.

13. Samniah N, Sakaguchi S, Ermis C, Lurie KG, Benditt DG. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace*. 2004;6(1):48–54.

14. Mitro P, Simurda M, Evin L, Murin P, Muller E. Reduced baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(10):582–586.

15. Sneddon JF, Bashir Y, Murgatroyd FD, Ward DE, Camm AJ, Malik M. Do patients with neurally mediated syncope have augmented vagal tone? *Am J Cardiol*. 1993;72(17):1314–1315.

16. Chaddha A, Wenzke KE, Brignole M, Wasmund SL, Page RL, Hamdan MH. The role of the baroreflex in tilt table testing: outcome and type of response. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2016;2(7):812–817. doi:10.1016/j.jacep.2016.05.001

17. Lee SH, Yang JH, Yim HR, Park J, Park SJ, Park KM et al. Hemodynamic parameters and baroreflex sensitivity during head-up tilt test in patients with neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(12):1454–1461. doi:10.1111/pace.13217

18. Kardos A, Rudas L, Simon J, Gingl Z, Csanády M. Effect of postural changes on arterial baroreflex sensitivity assessed by the spontaneous sequence method and Valsalva manoeuvre in healthy subjects. *Clin Auton Res*. 1997;7(3):143–148.

19. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lämsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 1998;84(2):576–583.

20. Cooper VL, Hainsworth R. Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Clin Sci*. 2002;103(3):221–226.

21. Богачев М. И., Мамонтов О. В., Конради А. О., Ульяничский Ю. Д. Оценка спонтанного артериального барорефлекса методом совместного анализа показателей кратковременной изменчивости артериального давления и сердечного ритма. *Артериальная гипертензия*. 2007;13(1):69–75. [Bogachev MI, Mamontov OV, Konradi AO, Uljanitsky YuD. Assessment of spontaneous arterial baroreflex by the method of joint analysis of indicators of short-term variability of blood pressure and heart rate. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2007;13(1):69–75. In Russian].

22. Victor RG, Mark AL. Interaction of cardiopulmonary and carotid baroreflex control of vascular resistance in humans. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1592–1598.

23. Fauvel JP, Cerutti C, Quelin P, Laville M, Gustin MP, Paultre CZ et al. Mental stress-induced increase in blood pressure is not related to baroreflex sensitivity in middle-aged healthy men. *Hypertension*. 2000;35(4):887–891.

Информация об авторах

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Чепчерук Ольга Георгиевна — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Глуховской Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Коровин Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательской лаборатории (военной

терапии) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России, профессор кафедры патологии ФГБВОУ ВО «СПбГУ» Правительства РФ;

Яковлев Владимир Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Гордиенко Александр Волеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information

Anton V. Barsukov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief, Department of Internal Diseases of the Kirov Military Medical Academy;

Olga G. Chepcheruk, MD, Aspirant, Department of Internal Diseases of the Kirov Military Medical Academy;

Dmitry V. Glukhovskoi, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases of the Kirov Military Medical Academy;

Alexander E. Korovin, MD, PhD, DSc, Chief, Laboratory of Military Therapy of the Kirov Military Medical Academy, Professor of Department of Pathology of the Saint-Petersburg State University;

Vladimir V. Yakovlev, MD, PhD, DSc, Deputy Professor, Department of Internal Diseases of the Kirov Military Medical Academy;

Alexander V. Gordienko, MD, PhD, DSc, Professor, Chief, Department of Internal Diseases of the Kirov Military Medical Academy.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005 : 617.75

Назначение двигательного режима у больных в остром периоде церебрального инсульта на основании теста Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986), функциональных нагрузочных проб и скрининговой оценки зрительно-пространственных нарушений

А. Н. Алехин¹, И. В. Саковский^{1,2}, В. В. Кемстач¹,
В. Г. Помников², В. М. Таранцева², В. В. Дорофеева³

¹ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Российский педагогический университет имени А. И. Герцена» Министерства образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Санкт-Петербург, Россия

³ Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница ОАО РЖД», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алехин Анатолий Николаевич,
ФГОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена
Минобрнауки России,
наб. реки Мойки, д. 48, корп. 11,
Санкт-Петербург, Россия, 191186.
E-mail: termez59@mail.ru

Статья поступила в редакцию
08.03.19 и принята к печати 06.04.19.

Резюме

Цель исследования. В статье представлены данные обследования 80 пациентов в остром периоде церебрального инсульта, проходивших лечение в отделении первичного сосудистого центра. **Материалы и методы.** При назначении двигательного режима в остром периоде церебрального инсульта проводилась скрининговая оценка наличия или отсутствия неглекта. Выбор двигательного режима базировался на результатах теста Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) и результатах функциональных нагрузочных проб. **Результаты.** Выявлено, что при адекватном вегетативном обеспечении и высоком балле по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986), а также при отсутствии зрительно-пространственного неглекта не отмечалось случаев осложнений или падений на госпитальном этапе. Также показано, что у пациентов, у которых при скрининговой оценке был выявлен грубый зрительно-пространственный неглект, риск падений возрастает даже с учетом адекватного вегетативного обеспечения и постуральной устойчивости. **Выводы.** Показаны возможность, а также прогностическая перспектива использования Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) и функциональных нагрузочных проб, дополненных оценкой зрительно-пространственных нарушений при определении двигательного режима на этапе ранней реабилитации больных церебральным инсультом. Также разработан алгоритм назначения двигательного режима.

Ключевые слова: церебральный инсульт, ранняя реабилитация, Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986), двигательный режим, функциональные нагрузочные пробы, неглект

Для цитирования: Алехин А. Н., Саковский И. В., Кемстач В. В., Помников В. Г., Таранцева В. М., Дорофеева В. В. Назначение двигательного режима у больных в остром периоде церебрального инсульта на основании теста Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986), функциональных нагрузочных проб и скрининговой оценки зрительно-пространственных нарушений. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):169–175. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-169-175

The motor activity in acute cerebral stroke based on the Performance Oriented Mobility Assessment test modified by M. Tinetti (1986), functional stress tests and screening assessment of visual-spatial disorders

A. N. Alekhin¹, I. V. Sakovskiy^{1,2}, V. V. Kemstach¹,
V. G. Pomnikov², V. M. Tarantseva², V. V. Dorofeeva³

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia,
St Petersburg, Russia

² St Petersburg Institute of Advanced Training
of Medical Experts, St Petersburg, Russia

³ Clinical Hospital of the Russian Railways,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anatoliy N. Alekhin,
Herzen State Pedagogical
University of Russia,
48/11, Moika Embankment,
St Petersburg, 191186 Russia.
E-mail: termez59@mail.ru

Received 8 March 2019;
accepted 6 April 2019.

Abstract

Objective. The article presents the survey data of 80 patients in the acute period of cerebral stroke who were treated in the department of the primary vascular center. **Design and methods.** Upon recommendations of the motor activity, the patients with acute stroke were screened for the presence of neglect. The choice of motor activity was based on the Performance Oriented Mobility Assessment test in the modification of M. Tinetti (1986) and the results of functional stress tests. **Results.** There were no complications or falls at the hospital when adequate vegetative support and a high score at Performance Oriented Mobility Assessment in the modification of M. Tinetti (1986) were present, as well as in the absence of visual-spatial inability. The patients with the significant visual-spatial neglect showed higher risk of falls, even with adequate vegetative support and postural stability. **Results.** We demonstrated the possibility, as well as the prognostic value of the Performance Oriented Mobility Assessment in the modification of M. Tinetti (1986) and functional stress tests along with the assessment of visual-spatial neglect in planning the early motor rehabilitation of patients with cerebral stroke. In addition, we developed an algorithm for the motor rehabilitation planning.

Key words: cerebral stroke, early rehabilitation, Performance Oriented Mobility Assessment in the modification of M. Tinetti (1986), motor activity, functional stress tests, weak

For citation: Alekhin AN, Sakovskiy IV, Kemstach VV, Pomnikov VG, Tarantseva VM, Dorofeeva VV. The motor activity in acute cerebral stroke based on the Performance Oriented Mobility Assessment test modified by M. Tinetti (1986), functional stress tests and screening assessment of visual-spatial disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(2):169–175. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-169-175

Введение

Одной из важных научно-практических проблем в современной неврологии является организация адекватной медицинской помощи при церебральном инсульте [1, 2]. Церебральный инсульт — актуальная и сложная задача медицины, системы здравоохранения и социальной помощи не только в Российской Федерации, но и во многих других странах мира [1–4]. Это обусловлено, прежде всего, высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и длительной инвалидности [1–3]. В острый период церебрального инсульта (первые 3–4 недели) важнейшее значение приобретают грамотные действия врача, когда есть возможность минимизировать последствия и избежать развития осложнений.

В последнее время все большее количество специалистов настаивает на ранней активизации больных церебральным инсультом.

Исследование AVERT [4] показало, что ранняя активизация больных (в первые 14 суток после инсульта) приводит к уменьшению летальности и зависимости от помощи со стороны окружающих в первые три месяца после инсульта, уменьшению частоты и выраженности осложнений, улучшению качества жизни. Необходимость раннего начала активизации пациентов диктуется и теми обстоятельствами, что у больных на фоне обездвиженности возникают осложнения, такие как тромбоз вен нижних конечностей с угрозой последующей тромбоэмболии легочной артерии, пролежни и застойные явления в легких [3, 4].

Однако оптимальные подходы к реализации ранней активизации у больных церебральным инсультом продолжают уточняться. Ранняя активизация больных прежде всего включает в себя расширение двигательного режима [6]. От рационального построения двигательного режима, предусматривающего использование и обоснованное распределение различных видов двигательной активности больного на протяжении дня в определенной последовательности по отношению к другим средствам комплексной терапии, во многом зависит эффективность и всего лечебного процесса [9, 11]. Правильное и своевременное назначение и использование двигательного режима способствуют мобилизации и стимуляции защитных и приспособительных механизмов организма больного и его реадaptации к возрастающим физическим нагрузкам [1, 10, 11]. При расширении двигательного режима возрастает риск падений пациента, которые, в свою очередь, ведут к возможным травмам как опорно-двигательного аппарата, так и центральной нервной

системы, что затрудняет выздоровление и повышает риск инвалидизации больных [2, 3].

Цель исследования — анализ подхода к назначению двигательного режима у больных в остром периоде церебрального инсульта на основании скрининговой оценки зрительно-пространственных нарушений и проведения теста Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) и функциональных нагрузочных проб.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе первичного сосудистого центра. Методом случайной выборки отобраны 80 пациентов в остром периоде церебрального инсульта, которые поступали в первичное сосудистое отделение после лечения в отделении нейрореанимации (БИТР) на 2-е или 3-и сутки. Группы составили 58 мужчин и 22 женщины. Средний возраст исследуемых составил 67 ± 6 лет. Все пациенты были стабильны по витальным функциям, доступны продуктивному контакту. Больным при поступлении проводилась оценка по шкалам NIHSS, Рэнкина и Ривермид. Также проводилось скрининговое исследование зрительно-пространственного восприятия с помощью «теста зачеркивания линий», «теста вычеркивания букв» и «теста разделений линий по полам». Данная батарея тестов была выбрана из-за простоты и доступности и может быть выполнена врачом-неврологом без специальной подготовки по нейропсихологическому тестированию. При наличии грубого неврологического дефицита (NIHSS 9–15) или речевых нарушений тестирование не проводилось. Решение о возможности расширения двигательной активности принималось после проведения функциональных нагрузочных проб (проба с комфортным апноэ, проба с гипервентиляцией, полуортостатическая и ортостатическая пробы) и теста Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) и оценки результатов применяемых тестов. Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) представляет собой общий клинический тест для оценки статической и динамической способности к поддержанию баланса, а также оценки возможного риска падений. Он состоит из двух субшкал. Субшкала равновесия включает в себя 9 пунктов, оценивающих равновесие сидя, после вставания, при длительном стоянии, а также при различных осложняющих условиях (закрытые глаза, толчок в грудь, поворот на 360°). Максимальный результат (норма) по субшкале устойчивости составляет 16 баллов. Субшкала ходьбы состоит из 7 пунктов, оценивающих такие характеристики ходьбы, как

инициация, длина, ширина, высота шага, непрерывность ходьбы, отклонения от траектории. Максимальный балл по шкале походки составляет 12, суммарный по двум шкалам — 28 баллов. Показатели 24–19 баллов свидетельствуют о наличии риска падений, а менее 19 баллов — о высоком риске падений.

В первый день курации больных церебральным инсультом, поступивших в первичное сосудистое отделение после лечения в блоке интенсивной терапии и реанимации (на 2–3-и сутки от момента развития острого нарушения мозгового кровообращения), проводилась оценка функциональных нагрузочных проб, а также оценивалось общее состояние больных, наличие осложнений со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем и течение основного заболевания. При наличии выраженных осложнений со стороны органов и систем (выраженная дыхательная или сердечно-сосудистая недостаточность, некупируемый болевой синдром, выраженные контрактуры) — пациент не включался в данное исследование. Всем пациентам назначались стандартная медикаментозная терапия, методы пассивной гимнастики и массаж [6, 7]. При адекватном вегетативном обеспечении пациенту проводился Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986). Если показатели теста были больше 24 баллов, пациенту назначался третий двигательный режим. При неадекватном вегетативном обеспечении тест Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) не проводился. Ведение пациентов соответствовало первому двигательному режиму. Каждый день проводилась оценка функциональных нагрузочных проб. Как только вегетативный статус приходил в норму, проводился Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) для оценки риска падений. Если показатели были от 24 до 19 баллов, пациент переводился на второй двигательный режим с последующей оценкой по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) в динамике и с дальнейшим расширением режима. Если показатели теста были более 24 баллов, пациент переводился на третий двигательный режим. При переводе всех пациентов на третий двигательный режим проводилась скрининговая оценка на наличие или отсутствие неглекта. Статистическая проверка проводилась с использованием χ^2 критерия Пирсона в программе Excel 2016.

Результаты и их обсуждение

Среди всех исследуемых больных только 30 человек (38 %) в первый день курации после перевода

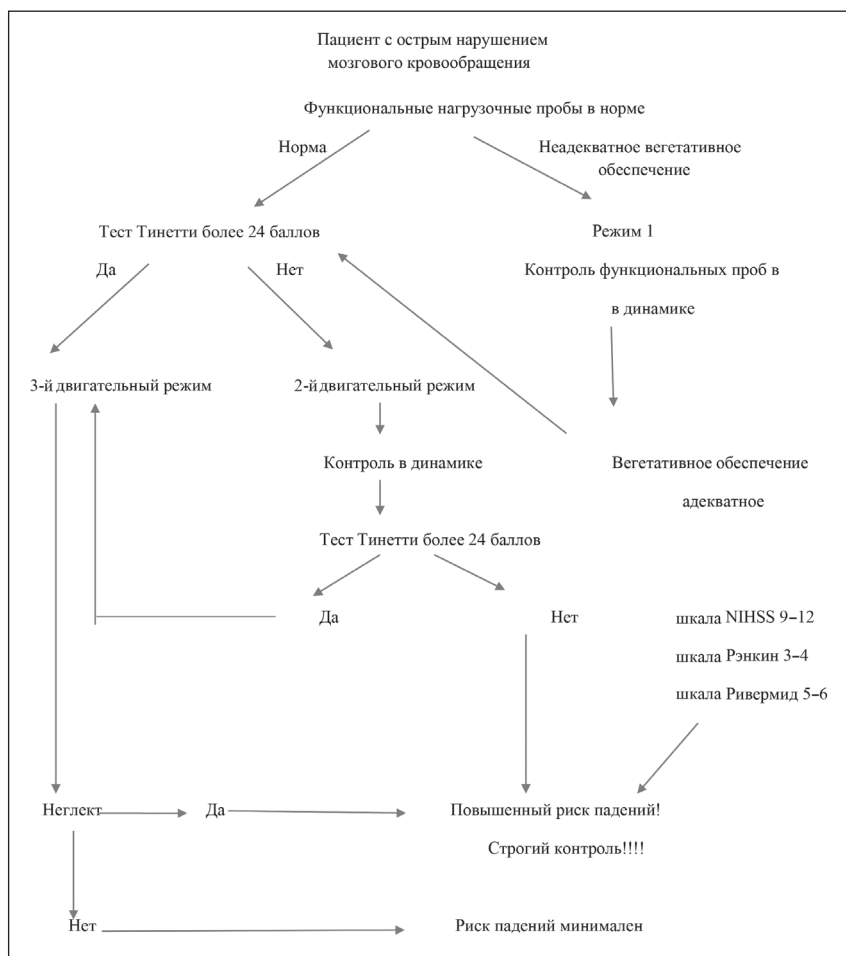
из блока интенсивной терапии и реанимации имели адекватное вегетативное обеспечение. При этом общий балл по шкале NIHSS составлял от 2 до 4 (неврологические нарушения легкой степени). Также у них отмечался высокий балл по шкале Рэнкина (0–1 по шкале Рэнкина, 10–12 баллов по шкале Ривермид). У 19 пациентов результат по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) составил более 24 баллов. Эти пациенты были переведены на третий двигательный режим. При этом у одного из пациентов был выявлен невыраженный (зачеркнуто 33 линии в «тесте зачеркивания линий», вычеркнуто 32 буквы в «тесте вычеркивания букв», разделено пополам 8 линий в «тесте разделений линий пополам») зрительно-пространственный неглект-синдром. Осложнений и падений в этой группе пациентов не наблюдалось. 7 пациентов при проведении Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) получили оценку от 19 до 24 баллов. В первый день курации им был назначен второй двигательный режим. У этих пациентов по мере лечения наблюдался достаточно быстрый регресс неврологической симптоматики и возрастание баллов при повторной оценке по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986). Третий двигательный режим был назначен им, как только общий балл составил 24. При этом у двоих пациентов из этой группы был выявлен выраженный (зачеркнуто 15 линий в «тесте зачеркивания линий», 18 букв вычеркнуто в «тесте вычеркивания букв», разделено пополам 3 линии в «тесте разделений линий пополам») зрительно-пространственный неглект-синдром. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой и других соматических систем не наблюдалось. Однако среди пациентов, у которых был выявлен выраженный неглект-синдром, зарегистрирован единичный случай падения за время стационарного лечения. У остальных пациентов в этой группе случаев падений не отмечалось. У 4 человек с адекватным вегетативным обеспечением в первый день курации оценка по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) составила менее 19 баллов. У троих больных отмечены благоприятное течение инсульта, регресс неврологического дефицита и возрастание степени мобильности. Оценка при выписке по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) составила 24–25–28 баллов. Неглект-синдрома не выявлено. Падений не отмечалось. Однако у 1 пациента с адекватным вегетативным обеспечением в первый день курации неврологический дефицит не регрессировал (NIHSS 4–4, Рэнкина 1–1, Ривер-

мид 10–10), течение инсульта было стабильным, степень мобильности не увеличивалась. Оценка по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) при выписке составила менее 19 баллов. Неглект-синдрома не выявлено. У этого пациента отмечался единичный случай падения на госпитальном этапе.

Ведение оставшихся 50 человек исследуемой группы (62%), у которых вегетативное обеспечение в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения не было адекватным при поступлении, осуществлялось по первому двигательному режиму. У 17 пациентов стабилизация по функциональным нагрузочным пробам в среднем наступала на 3–5-е сутки. Балл по NIHSS составил от 9–12 (неврологические нарушения средней и тяжелой степени), балл по шкале Рэнкина 3–4, балл по шкале Ривермид 1–8. У 1 пациента после стабилизации по функциональным нагрузочным пробам на 3-и сутки — оценка по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) составила 25 баллов. Также наблюдался значимый регресс неврологического дефицита (NIHSS 10–5, Рэнкина 3–1, Ривермид 1–6) на 3-и сутки. Он был переведен на III двигательный режим. При выписке у пациента наблюдался значительный регресс неврологического дефицита (NIHSS 10–2, Рэнкина 3–1, Ривермид 1–8) и высокий балл по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) — 28 баллов. Неглект-синдрома не отмечалось. Падений и других осложнений у пациента не было. У 16 человек при стабилизации по функциональным нагрузочным пробам оценка по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) составила от 19–24 баллов. Этим пациентам был назначен второй двигательный режим. У этих пациентов отмечалась устойчивая положительная динамика во время лечения, регресс по NIHSS в среднем на 5–6 баллов, результат по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) при выписке составил более 20 баллов. При скрининговой оценке когнитивного дефицита и неглект-синдрома выявлено не было. У оставшихся 33 пациентов после стабилизации по функциональным нагрузочным пробам (5–6-е сутки) тест Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) составил менее 19 баллов. У 5 пациентов отмечен изначально низкий балл по тесту Тинетти — 1. У них имел место значимый неврологический дефицит (14–15 баллов по NIHSS). Оценка зрительно-пространственного неглекта не проводилась из-за пареза и речевых нарушений. Ввиду значимого неврологического дефицита эти пациенты за период

госпитализации были маломобильны, и оценка даже по первой субшкале Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) была затруднена. Стояние и передвижение были невозможны из-за выраженного пареза. По этой причине у них не наблюдалось случаев падений. У оставшихся 28 пациентов с баллом по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) менее 19 наблюдалось стабильное течение инсульта, регресс неврологической симптоматики либо не происходил, либо был совсем незначительным (NIHSS 9–7, Рэнкина 4–3, Ривермид 0–5), результат по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) при выписке также составил менее 19 баллов. У 10 из них зарегистрированы случаи падения за период госпитализации. Нужно отметить, что у 2 пациентов выявлен неглект-синдром (зачеркнуто 18 линий в «тесте зачеркивания линий», 19 букв вычеркнуто в «тесте вычеркивания букв», разделено пополам 5 линий в «тесте разделений линий пополам» у первого пациента; зачеркнуто 16 линий в «тесте зачеркивания линий», 17 букв вычеркнуто в «тесте вычеркивания букв», разделено пополам 4 линии в «тесте разделений линий пополам» у второго пациента). Для статистической проверки полученных данных сформулирована H0 гипотеза: при результате по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) меньше или равно 19 баллов, частота падений в раннем восстановительном периоде такая же, как и у пациентов, у которых результат по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) ≥ 19 баллов. H1 гипотеза: при результате по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) ≥ 19 баллов частота падений в раннем восстановительном периоде выше, чем у пациентов, у которых результат Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) ≥ 19 баллов. Проанализированы все случаи падения, рассчитан χ^2 критерия Пирсона. $\chi^2_{\text{эмп}} = 7,578$; $\chi^2_{\text{критич}}(p0,05) = 3,841$, $\chi^2_{\text{критич}}(p0,01) = 6,635$. $\chi^2_{\text{эмп}}$ равно критическому значению или превышает его, расхождения между распределениями статистически достоверны (гипотеза H1).

H0 гипотеза: при наличии неглекта падения у пациентов происходят с той же частотой, что и при его отсутствии. H1 гипотеза: при наличии неглекта падения происходят чаще. $\chi^2_{\text{эмп}} = 5,29$. Критические значения χ^2 при $v = 1$ $\chi^2(p0,05) = 3,841$, $\chi^2(p0,01) = 6,635$. $\chi^2_{\text{эмп}}$ равно критическому значению или превышает его, расхождения между распределениями статистически значимы (гипотеза H1).

Рисунок. Алгоритм принятия решения о назначении двигательного режима

Н0 гипотеза: при неврологических нарушениях средней и тяжелой степени (NIHSS 9–12, Рэнкина от 3–4, Ривермид 5–6) частота падений не возрастает.

Н1 гипотеза: при неврологических нарушениях средней и тяжелой степени (NIHSS 9–12, Рэнкина от 3–4, Ривермид 5–6) частота падений возрастает. $\chi^2_{\text{эмп}} = 29,16$. Критические значения χ^2 при $v = 1$ $\chi^2(p0,05) = 17,41$, $\chi^2(p0,01) = 22,63$. $\chi^2_{\text{эмп}}$ равно критическому значению или превышает его, расхождения между распределениями статистически значимы (гипотеза Н1).

Таким образом, на основании проведенного исследования разработан алгоритм назначения двигательного режима (рис.).

Заключение

В проведенном исследовании у 80 больных в возрасте старше 60 лет в остром периоде церебрального инсульта проведен поиск возможности объективизации подхода к назначению двигательного режима. Предложен оригинальный алгоритм назначения двигательного режима. Отмечено, что при адекватном вегетативном обеспечении и высоком

балле по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) не было случаев осложнений или падений при расширении двигательного режима. При этом количество баллов по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) напрямую зависит от выраженности неврологического дефицита, а также от наличия соматических осложнений, состояния опорно-двигательного аппарата. При этом у тех пациентов, у которых оценка по Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) составляет менее 19 баллов, зарегистрирован хотя бы единичный случай падения. Также отмечено, что при наличии зрительно-пространственного неглект-синдрома риск падений значительно возрастает.

Следовательно, сочетание оценки функциональных нагрузочных проб и Performance Oriented Mobility Assessment в модификации М. Tinetti (1986) может быть использовано согласно разработанному алгоритму для исключения риска падений пациентов с церебральным инсультом при расширении двигательного режима во время лечения в стационаре в остром периоде церебрального инсульта.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Епифанов В. А., Епифанов А. В., Левин О. С. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 248 с. [Epifanov VA, Epifanov AV, Levin OS. Rehabilitation of stroke survivors. M.: MEDpress-inform, 2014. 248 p. In Russian].
2. Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В. Лечение и реабилитация больных в восстановительном и резидуальном периодах инсульта. Москва, 2014. 93 с. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Treatment and rehabilitation of stroke survivors in rehabilitation and residual periods. M., 2014. 93 p. In Russian].
3. Ковальчук В. В. Тактика и стратегия реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Санкт-Петербург. 2015. 117 с. [Koval'chuk VV. Approaches and strategies in the rehabilitation of stroke survivors. SPb, 2015. 117 p. In Russian].
4. Суслина З. А., Гулевская Т. С., Максимова М. Ю., Моргунов В. А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. Москва. МЕДпресс-информ, 2016. 536 с. [Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova VYu, Morgunov VA. Stroke: diagnostics, treatment and prevention. M.: MEDpress-inform, 2016. 536 p. In Russian].
5. Кузнецов А. Н., Виноградов О. И. Ишемический инсульт. Диагностика, лечение, профилактика. Москва. 2014. 131 с. [Kuznetsov AN, Vinogradov OI. Ischemic stroke. Diagnostics, treatment and prevention. M., 2014. 131 p. In Russian].
6. Епифанов В. А., Епифанов А. В. Реабилитация в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 416 с. [Epifanov VA, Epifanov AV. Rehabilitation in neurology. M.: GEOTAR-Media, 2015. 416 p. In Russian].
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1705 н «О порядке организации медицинской реабилитации». Ссылка активна на 10.02.2018. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110-poryadok-organizatsii-meditsinskoy-reabilitatsii-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1705n>. [Order of Health Care Ministry of the Russian Federation dated 29.12.2012 № 1705n "About the order of the medical rehabilitation".. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110-poryadok-organizatsii-meditsinskoy-reabilitatsii-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1705n>. In Russian].
8. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52600.5–2008 Протокол ведения больных «Инсульт», Москва, 2008. Ссылка активна на 10.02.2018. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200074382>. [National Standard of the Russian Federation GOST R 52600.5–2008 "The protocol of the management of stroke patients". URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200074382>. In Russian].
9. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л. В. Стаховской, С. В. Котова. М.: «Медицинское информационное агентство»; 2013. 400 с. [Stroke. The textbook for medical doctors. Ed. by LV Stakhovskaya, SV Kotov. M.: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2013. 400 p. In Russian].
10. Ястребцева И. П., Исанова В. А., Баклушин А. Е., Ярченкова Л. Л. Инсульт. Ранняя реабилитация. Иваново, 2015. 192 с. [Yastrebtseva IP, Isanova VA, Baklushin AE, Yarchenkova LL. Stroke. Early rehabilitation. Ivanovo, 2015. 192 p. In Russian].
11. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 560 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV.

Rehabilitation in neurology patients. M.: MEDpress-inform; 2009. 560 p. In Russian].

Информация об авторах

Алехин Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена Минобрнауки России;

Саковский Игорь Всеволодович — врач-невролог, аспирант кафедры неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена Минобрнауки России;

Кемстач Валерия Всеволодовна — ассистент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена Минобрнауки России;

Помников Виктор Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов;

Таранцева Валерия Михайловна — врач-невролог, аспирант кафедры неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов;

Дорофеева Виктория Владимировна — врач-невролог, заведующая отделением неврологии НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО РЖД», аспирантка кафедры неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов.

Author information

Anatoly N. Alekhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University;

Igor V. Sakovsky, MD, Neurologist, Postgraduate student, Department of Neurology, Medical and Social Examination and Rehabilitation, the St Petersburg Institute of Advanced Training for Medical Experts, Senior Lecturer, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University;

Valeriya V. Kemstach, Assistant, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University;

Victor G. Pomnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Rector, Head, Department of Neurology, Medical and Social Examination and Rehabilitation, the St Petersburg Institute for the Advanced Training for Medical Expert;

Valeriya M. Tarantseva, MD, Neurologist, Postgraduate Student, Department of Neurology, Medical and Social Expertise and Rehabilitation, the St Petersburg Institute of Advanced Training for Medical Experts;

Viktoria V. Dorofeyeva, MD, Neurologist, Head, Department of Neurology of the National Research Institute of Clinical Medicine "Railway Clinical Hospital", Postgraduate Student, Department of Neurology, Medical and Social Expertise and Rehabilitation, the St Petersburg Institute of Advanced Training for Medical Experts.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:612.821.7

Дезадаптивные реакции сердечно-сосудистой системы во взаимосвязи с функцией сна и копинг-поведением у студентов северного медицинского вуза

Е. Ю. Шаламова¹, О. Н. Рагозин¹, М. В. Бочкарев²

¹ Бюджетное учреждение «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шаламова Елена Юрьевна,
БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
ул. Мира, д. 40. г. Ханты-Мансийск,
Тюменская область, Россия, 628011.
Тел.: 8(3467)32–45–88.
E-mail: selenzik@mail.ru

Статья поступила в редакцию
25.02.19 и принята к печати 19.04.19.

Резюме

Цель исследования — изучить состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и определить связь параметров гемодинамики с копинг-поведением и функцией сна для обоснования способов сохранения здоровья студентов в период обучения в вузе, расположенном на северных территориях. **Материалы и методы.** Обследовано 96 студентов северного медицинского вуза, 61 девушка и 35 юношей. В учебные дни проведено суточное мониторирование артериального давления (АД) (СМАД) в течение 24 ч + 10–120 мин. Мы проанализировали средние, дневные и ночные показатели: мезоры частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПД), гемодинамического давления (ГД), вегетативного индекса Кердо (ВИК), индекса функциональных изменений (ИФИ); индексов времени (ИВ) гипертензии САД (ИВ САД) и ДАД (ИВ ДАД) (%), вариабельности САД (Var. САД) и ДАД (Var. ДАД); снижение в ночные часы САД (НС САД) и ДАД (НС ДАД) (%). Также мы исследовали копинг-поведение и оценили функции сна при помощи анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна и Эпвортской шкалы сонливости. Статистический анализ проведен при помощи программ Statistica 10.0 и Excel 2013. **Результаты.** Обнаружены межполовые отличия параметров гемодинамики у студентов при соответствии средних характеристик АД оптимальным/нормальным значениям. У девушек во все периоды были выше показатели ЧСС и симпатических влияний, у юношей — САД. У юношей в дневное и ночное время был выше ИВ САД, ночью — Var. САД, обнаружены тенденции к развитию изолированной систолической гипертензии. Характеристики и динамика сосудистого компонента АД соответствуют благоприятным диапазонам, в механизмах регуляции сосудистого тонуса не выявили выраженных межполовых отличий. Функционирование ССС у юношей зависело от функции сна и копинга, у девушек было более автономно от поведенческих особенностей. **Заключение.** Один из действенных и доступных способов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в период обучения в вузе — планомерное целенаправленное обучение студентов адаптивному поведению в ситуации психоэмоционального стресса и рекомендации по организации режима сна и бодрствования. Большую

эффективность обучения адаптивному копингу можно ожидать у юношей, тогда как мужской пол — один из немодифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: студенты, суточное мониторирование, артериальное давление, частота сердечных сокращений, копинг, сон, сонливость

Для цитирования: Шаламова Е. Ю., Рагозин О. Н., Бочкарев М. В. Деадаптивные реакции сердечно-сосудистой системы во взаимосвязи с функцией сна и копинг-поведением у студентов северного медицинского вуза. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):176–190. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-176-190

Disadaptive reactions of the cardiovascular system in relation to sleep and coping behavior in students of northern medical institute

E. Yu. Shalamova¹, O. N. Ragozin¹, M. V. Bochkarev²

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena Yu. Shalamova,
Khanty-Mansiysk State Medical Academy,
40 Mira street, Khanty-Mansiysk,
628011 Russia.
Phone: 8(3467)32–45–88.
E-mail: selenzik@mail.ru

Received 25 February 2019;
accepted 19 April 2019.

Abstract

The aim of the study is to assess the relation between hemodynamic parameters and coping behavior and sleep in order to maintain health of students of the northern university. **Design and methods.** We examined 96 students of the northern medical university (61 females). During academic days, we performed ambulatory monitoring of blood pressure (ABPM) 24 h + 10–120 minutes. We analyzed following parameters: means of heart rate (HR), systolic (SBP), diastolic (DBP), and pulse blood pressure (BP), mean BP, Kerdo autonomic index (KI), functional change index (FCI); hypertension time indices of SBP (TI SBP) and DBP (TI DBP) (%), variability of SBP (Var. SBD) and DBP (Var. DBP); night dipping of SBP and DBP (%). We assessed coping behavior. The sleep was assessed using the subjective characteristics of sleep questionnaire and the Epworth sleepiness scale. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 and Excel 2013 software. **Results.** We found optimal/normal values of mean BP and intersexual differences among students. Female students in all periods showed higher rates of HR and sympathetic influences; males had higher SBD, higher TI SBP during day and night, higher SBP variability at night, and tended to develop isolated systolic hypertension. Parameters and dynamics of the vascular component of BP are in normal ranges. We did not find significant intersexual differences in mechanisms of the vascular regulation. Cardiovascular system regulation in males depended on the sleep and coping, and it was more autonomous from behavior in girls. **Conclusions.** One of the most effective and affordable ways to prevent cardiovascular diseases during the university education is the consistent training of students in adaptive behavior in a situation of psycho-emotional stress and recommendations on sleep hygiene. Greater efficiency of the learning adaptive coping behavior can be expected in males, and male gender is one of the non-modifiable risk factors for cardiovascular pathology.

Key words: students, daily monitoring, blood pressure, heart rate, coping, sleep, sleepiness

For citation: Shalamova EYu, Ragozin ON, Bochkarev MV. Disadaptive reactions of the cardiovascular system in relation to sleep and coping behavior of students of northern medical institute. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(2):176–190. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-176-190

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают существенную долю в структуре смертности населения РФ [1, 2]. Уже в студенческой среде выявляются признаки формирования артериальной гипертензии (АГ) [3–5]. Один из установленных факторов риска сердечно-сосудистой патологии — биологический пол [6, 7]. В молодом возрасте обнаруживаются половые отличия в состоянии функций сердечно-сосудистой системы (ССС), демонстрирующие более высокий риск их нарушения у юношей [4, 8]; в то же время психоэмоциональный стресс способствует формированию патологии ССС также у женщин [9].

Последствия продолжительного психоэмоционального напряжения проявляются в нарушении функций ССС [10–12]. Определены ведущие факторы, характеризующие роль стресс-реактивности в нарушении гемодинамических функций, однако регуляторные механизмы, реализующиеся в условиях психоэмоционального стресса и индуцирующие формирование АГ, в полной мере не установлены [13]. Так, остается открытым вопрос о том, каким образом ряд психогенных факторов приводит к устойчивому повышению артериального давления (АД) [14].

Образовательное пространство высшей школы является стрессогенной средой, негативное воздействие которой на функции гемодинамики усугубляется на северных территориях дискомфортными для проживания климатогеографическими условиями [15–18]. Неблагоприятные средовые факторы вызывают напряжение адаптационных возможностей организма [19], и параметры функционирования ССС выступают в таких условиях критериями успешности адаптации [20].

Важной задачей является своевременное выявление групп и факторов риска сердечно-сосудистой патологии в молодом возрасте, что способствует их коррекции и профилактике [3, 4, 21, 5]. Предикторы АГ (изменение биоритмологической организации функций ССС, вариабельности АД) могут быть обнаружены в ходе мониторингирования АД еще до установления его высоких абсолютных значений [22].

Среди факторов риска АГ указываются социально-психологические и поведенческие особенности [23]. Наличие в образовательной среде высшей школы факторов риска ССЗ общепризна-

но, в связи с чем насущно необходимы выявление и обоснование методов их профилактики у обучающихся, в том числе через адекватное поведение студентов в стрессогенных условиях образовательного процесса в вузе. При длительном нахождении в дискомфортных ситуациях для профилактики нарушений здоровья важны способы их преодоления, отражающие адаптивный потенциал индивида [24]. Поведение, направленное на совладание со стрессом, получило название «копинг-поведение» и включает когнитивные и поведенческие усилия, направленные на снижение его негативного влияния [25, 26]. Определены зависимости между подверженностью психосоматическим и иным заболеваниям и использованием неадаптивного и относительно адаптивного поведения в стрессовой ситуации [27].

Исходя из этого, **цель исследования** — изучить состояние сердечно-сосудистой системы и определить связь параметров гемодинамики с копинг-поведением и функцией сна для обоснования способов сохранения здоровья студентов в период обучения в вузе, расположенном на территории, приравненной к районам Крайнего Севера.

Материалы и методы

Исследование проходило в весеннем сезоне 2015 года с участием студентов младших курсов лечебного факультета БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (ХМГМА). Обследованы 35 юношей (средний возраст $18,7 \pm 1,2$ года) и 61 девушка (средний возраст $18,8 \pm 0,8$ года) ($M \pm SD$). Функции ССС исследовали в учебные дни без занятий по физической культуре. Суточную динамику показателей ССС регистрировали при помощи прибора «Монитор носимый суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса» [28] (торговая марка BPLab, Россия) в течение 24 ч + 10–120 мин с кратностью измерений 1 час; студенты свободно передвигались с манжетой, закрепленной на плече недоминантной руки.

По результатам обследования оценивали среднесуточные величины (мезоры): частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин), систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, среднего гемодинамического давления (ГД), пульсового давления (ПД) (мм рт. ст.), рассчитывали вегетативный индекс Кердо (ВИК)

(усл. ед.) и индекс функциональных изменений (ИФИ) (баллы) [29]. В дневной период измерений (07:00–23:00) (дн.) оценивали усредненные показатели ЧССдн., САДдн., ДАДдн., ВИКдн. и ИФИдн., индексы времени (ИВ) гипертензии САД (ИВ САДдн.) и ДАД (ИВ ДАДдн.) (%), вариабельность САД (Var. САДдн.) и ДАД (Var. ДАДдн.) (мм рт. ст.). В ночной период измерений (23:00–07:00) (ноч.) оценивали усредненные показатели ЧССноч., САДноч., ДАДноч., ВИКноч. и ИФИноч., ИВ САДноч. и ИВ ДАДноч., Var. САДноч. и Var. ДАДноч., ночное снижение (НС) САД (НС САД) и ДАД (НС ДАД) (%).

Величина ИФИ 2,59 балла и ниже соответствует удовлетворительной адаптации; 2,60–3,09 балла — напряжению механизмов адаптации; 3,10–3,49 балла — неудовлетворительной адаптации; 3,50 балла и выше — срыву механизмов адаптации [29].

Особенности поведения, направленного на совладание со стрессом, исследовали при помощи опросника «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» (КПСС) (“Coping Inventory for Stressful Situations”, CISS) в адаптации Т. Л. Крюковой [30]. Опросник КПСС включает 48 утверждений с вариантами ответов: никогда — 1 балл, редко — 2 балла, иногда — 3 балла, часто — 4 балла, очень часто — 5 баллов; оценивает основные стили копинга: проблемно-ориентированный копинг (ПОК), эмоционально-ориентированный копинг (ЭОК), копинг, ориентированный на избегание (КОИ), и два его субстиля: отвлечение (О) и социальное отвлечение (СО). Примененная методика дифференцирует определенные и устойчивые стили копинг-поведения; шкалы и субшкалы достаточно автономны относительно друг друга. Нижние и верхние границы нормы (баллы) для взрослых респондентов составляют: ПОК — 52–65 мужчины (М), 52–64 женщины (Ж); ЭОК — 35–48 М, 37–51 Ж; КОИ — 34–45 М, 38–49 Ж; субстиль О — 14–22 М, 16–22 Ж; субстиль СО — 12–17 М, 14–19 Ж [30].

Функцию сна оценивали по субъективным характеристикам сна и выраженности дневной сонливости. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна включает шесть критериев: 1 — время засыпания, 2 — продолжительность сна, 3 — количество ночных пробуждений, 4 — качество сна, 5 — количество сновидений, 6 — качество утреннего пробуждения. Диапазон ответов от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» (1 балл), максимальная сумма 30 баллов: сумма более 22 баллов — нормальные значения, до 19–21 балла — значения, пограничные с патологическими; 18 баллов и ниже — нарушение функции сна [31]. Эпвортская шкала

сонливости включает 8 пунктов, соответствующих различным жизненным ситуациям. Респондент оценивает, насколько выраженную сонливость он испытывает в предложенных условиях: 0 — сонливости нет; 1 — слабая сонливость; 2 — средняя сонливость; 3 — выраженная сонливость. Максимальный суммарный балл — 24; сумма баллов 0–10 — нормальные значения, 11–15 — избыточная дневная сонливость, 16 баллов и более — выраженная дневная сонливость [32–34].

Критерии исключения из исследования: занятия спортивной деятельностью, диагностированные заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, острые воспалительные заболевания. Девушки обследовались в фолликулиновую фазу овариально-менструального цикла.

Исследование одномоментное (поперечное), способ создания выборки — нерандомизированный.

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием программ Statistica 10.0 и Excel 2013. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05; значения вероятности, имеющие более 6 нулей после запятой, обозначали как $p < 0,0001$. Проверка нормальности распределения количественного признака производилась методами Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Так как ряд данных не подчинялся закону нормального распределения, сравнение двух независимых выборок осуществлялось непараметрическими методами: Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Результаты статистического анализа представлены центральными характеристиками распределения данных признака — М (среднее значение) и Ме (медиана), и мерами рассеяния — (Q_1 – Q_3) (межквартильный интервал). Взаимосвязи между двумя переменными, одна из которых количественная, вторая — качественная, изучали при помощи корреляции по Спирмену (r_s) [35].

Результаты

Результаты мониторингирования параметров гемодинамики студентов ХМГМА мужского и женского пола представлены в таблицах 1, 2, 3. Среди среднесуточных показателей (табл. 1) тремя критериями подтверждены межгрупповые отличия в значениях сердечного компонента АД — САД и ПД, двумя критериями — ГД: мезоры этих показателей были значимо выше у юношей. В женской группе были более высокие среднесуточные значения ЧСС и ВИК как проявление межполовых отличий вегетативной регуляции. Значения мезоров ДАД и ИФИ в группах значимо не отличались.

Таблица 1

МЕЗОРЫ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ

Параметр	Юноши n = 35	Девушки n = 61	P ₁	P ₂	P ₃
	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)			
Мезор САД, мм рт. ст.	121,0/120,5 (115,8–124,7)	113,5/112,4 (109,6–116,8)	0,011	< 0,001	< 0,0001
Мезор ДАД, мм рт. ст.	68,6/69,2 (65,7–72,2)	67,8/67,3 (64,2–71,7)	0,321	< 0,10	0,270
Мезор ЧСС, уд/мин	71,1/69,9 (65,7–76,2)	75,7/76,6 (71,1–80,7)	0,583	< 0,025	0,004
Мезор ПД, мм рт. ст.	52,4/51,9 (46,2–57,0)	45,7/46,1 (42,9–47,7)	0,003	< 0,001	< 0,0001
Мезор ГД, мм рт. ст.	84,8/85,1 (81,7–87,7)	81,9/80,7 (78,5–84,5)	0,151	< 0,01	0,003
Мезор ВИК, усл. ед.	0,73/1,63 (–5,75–7,80)	8,51/9,15 (2,10–14,83)	0,441	< 0,01	0,001
Мезор ИФИ, баллы	2,05/2,04 (1,92–2,21)	2,00/2,02 (1,90–2,08)	0,736	< 0,10	0,285

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; ГД — гемодинамическое давление; ВИК — вегетативный индекс Кердо; ИФИ — индекс функциональных изменений; p₁ — критерий Вальда–Вольфовица, p₂ — критерий Колмогорова–Смирнова, p₃ — критерий Манна–Уитни.

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ (ДНЕВНОЙ ПЕРИОД МОНИТОРИРОВАНИЯ)
СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ

Параметр	Юноши n = 35	Девушки n = 61	P ₁	P ₂	P ₃
	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)			
САД _{дн.} , мм рт. ст.	126,6/126,0 (122,0–130,0)	118,8/118,0 (115,0–122,0)	0,003	< 0,001	< 0,0001
ДАД _{дн.} , мм рт. ст.	73,1/73,0 (70,0–76,0)	72,0/71,0 (68,0–76,0)	0,435	> 0,10	0,218
ЧСС _{дн.} , уд/мин	76,4/75,6 (70,4–82,1)	80,4/80,6 (75,2–86,4)	0,441	< 0,05	0,025
ИВ САД _{дн.} , %	13,3/7,00 (3,00–16,0)	3,82/1,00 (0,00–4,00)	0,225	< 0,001	0,0001
ИВ ДАД _{дн.} , %	3,49/2,00 (0,00–5,00)	3,15/0,00 (0,00–4,00)	0,097	> 0,10	0,330
Вар. САД _{дн.} , мм рт. ст.	11,6/11,0 (9,00–13,0)	10,6/10,0 (9,00–12,0)	0,321	> 0,10	0,125
Вар. ДАД _{дн.} , мм рт. ст.	9,69/9,00 (7,00–12,0)	9,10/9,00 (7,00–11,0)	0,576	> 0,10	0,337
ВИК _{дн.} , усл. ед.	5,14/5,13 (–4,26–13,09)	10,79/11,04 (6,07–16,60)	0,583	< 0,05	0,008
ИФИ _{дн.} , баллы	2,18/2,18 (2,06–2,34)	2,13/2,13 (2,02–2,25)	0,908	> 0,10	0,328

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИВ — индекс времени; Вар. — вариабельность; ВИК — вегетативный индекс Кердо; ИФИ — индекс функциональных изменений; p₁ — критерий Вальда–Вольфовица, p₂ — критерий Колмогорова–Смирнова, p₃ — критерий Манна–Уитни; Вар. — вариабельность.

Таблица 3

**ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ (НОЧНОЙ ПЕРИОД МОНИТОРИРОВАНИЯ)
СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ**

Параметр	Юноши n = 35	Девушки n = 61	P ₁	P ₂	P ₃
	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)			
САДноч., мм рт. ст.	115,0/115,0 (110,0–120,0)	106,7/106,0 (102,0–110,0)	0,001	< 0,001	< 0,0001
ДАДноч., мм рт. ст.	62,5/62,0 (59,0–67,0)	61,2/62,0 (58,0–64,0)	0,316	> 0,10	0,246
ЧССноч., уд/мин	60,4/59,7 (54,6–66,4)	66,2/66,2 (60,1–72,7)	0,036	< 0,025	0,0006
ИБ САДноч., %	20,3/12,0 (2,00–37,0)	4,75/0,00 (0,00–6,00)	0,001	< 0,001	< 0,0001
ИБ ДАДноч., %	13,9/7,00 (0,00–21,0)	8,38/3,00 (0,00–9,00)	0,435	> 0,10	0,061
Вар. САДноч., мм рт. ст.	10,8/10,0 (8,00–14,0)	9,07/9,00 (7,00–11,0)	0,151	< 0,05	0,032
Вар. ДАДноч., мм рт. ст.	9,43/9,00 (8,00–11,0)	8,57/8,00 (7,00–10,0)	0,148	> 0,10	0,062
НС САД, %	9,11/9,00 (5,00–13,0)	10,1/10,0 (8,00–13,0)	0,151	> 0,10	0,246
НС ДАД, %	14,5/15,0 (9,00–19,0)	14,9/16,0 (11,00–20,0)	0,148	> 0,10	0,584
ВИКноч., усл. ед.	–4,06/–3,58 (–11,95–5,63)	6,63/6,84 (–4,02–15,77)	0,097	< 0,025	0,001
ИФИноч., баллы	1,79/1,79 (1,65–1,95)	1,74/1,75 (1,61–1,83)	0,321	> 0,10	0,189

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИБ — индекс времени; Вар. — вариабельность; НС — ночное снижение; ВИК — вегетативный индекс Кердо; ИФИ — индекс функциональных изменений; p₁ — критерий Вальда–Вольфовица, p₂ — критерий Колмогорова–Смирнова, p₃ — критерий Манна–Уитни.

В период дневных измерений (07:00–23:00) в группах студентов величины САДдн. значительно отличались (согласно трем критериям) и были более высокими у юношей (табл. 2). В группе студентов сохранились более высокие значения ЧССдн. и ВИКдн. В мужской группе был выше ИБ САДдн. По величине ДАДдн. отличий не выявили, так же, как и по ИБ ДАДдн. В дневное время показатели вариабельности САДдн., ДАДдн., ИФИ у юношей и девушек значимо не отличались.

В период ночных измерений (табл. 3) сохранялись межполовые отличия по величинам ЧСС (у девушек они были выше) и по показателям САД (выше у юношей). Средние значения ВИК в женской группе также были выше, чем в мужской. Значения ИБ САДноч. и вариабельность САДноч. в мужской группе в ночное время были выше, чем в женской. По значениям ИФИноч. межполовых отличий не обнаружили.

Изучили особенности копинг-поведения и субъективные оценки функции сна у студентов мужского и женского пола (табл. 4). Средние характеристики уровня формирования ПОК не несли межполовых отличий и соответствовали норме в обеих группах. Применение ЭОК также соответствовало норме при выраженной тенденции к большему формированию его у девушек. При отсутствии значимых межполовых отличий в уровне формирования КОИ и его субстилей «отвлечение и социальное отвлечение» 25 % юношей использовали КОИ чаще нормы (описание приведено в разделе «материалы и методы»).

Согласно результатам анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, примерно у половины студентов обоего пола самооценка функции сна соответствовала нормальным значениям (табл. 4). Выраженность дневной сонливости как минимум у 75 % девушек и юношей находилась

Таблица 4

СТИЛИ СОВЛАДАНИЯ СО СТРЕССОМ И КАЧЕСТВО СНА У СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ

Показатель (баллы)	Юноши n = 35	Девушки n = 61	p ₁	p ₂	p ₃
	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)	М/Ме (Q ₁ –Q ₃)			
ПОК	57,9/59,0 (51,0–65,0)	56,8/57,0 (52,0–61,0)	0,148	> 0,10	0,484
ЭОК	39,0/39,0 (33,0–45,0)	43,0/42,0 (38,0–46,0)	0,583	> 0,10	0,079
КОИ	42,3/45,0 (31,0–49,0)	41,6/43,0 (35,0–48,0)	0,441	> 0,10	0,662
СС О	18,9/20,0 (15,0–24,0)	17,9/19,0 (13,0–21,0)	0,316	> 0,10	0,250
СС СО	14,5/15,0 (10,0–17,0)	15,2/16,0 (12,0–18,0)	0,441	> 0,10	0,353
Качество сна	21,9/22,0 (20,0–23,0)	21,9/22,0 (20,0–24,0)	0,915	> 0,10	0,673
Дневная сонливость	7,1/7,0 (4,0–9,0)	7,6/7,0 (5,0–9,0)	0,060	> 0,10	0,496

Примечание: ПОК — проблемно-ориентированный копинг; ЭОК — эмоционально-ориентированный копинг; КОИ — копинг, ориентированный на избегание; СС О — субстиль «отвлечение»; СС СО — субстиль «социальное отвлечение»; p₁ — критерий Вальда–Вольфовица; p₂ — критерий Колмогорова–Смирнова; p₃ — критерий Манна–Уитни; качество сна — сумма баллов по Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна.

Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОПИНГ-СТИЛЕЙ И ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ СЕВЕРНОГО МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Пол	Параметры гемодинамики	r (Spearman)/p (< 0,05)	Стили копинга
Девушки (n = 61)	Вар. САДноч.	–0,301/0,018	ЭОК
Юноши (n = 35)	Мезор ЧСС	0,428/0,010	ПОК
		0,397/0,018	КОИ
		0,413/0,014	СубстильСО
		0,410/0,015	КОИ
	Мезор ПД	–0,334/0,049	СубстильСО
	Мезор ВИК	0,357/0,035	СубстильО
		0,361/0,033	ПОК
	ЧССдн.	0,421/0,012	КОИ
		0,409/0,015	СубстильСО
		0,369/0,029	КОИ
	ВИКдн.	0,364/0,032	СубстильО
		–0,344/0,043	СубстильСО
	САДноч.	0,400/0,017	ПОК
		0,386/0,022	СубстильСО
	ЧССноч.	0,351/0,039	ПОК
		0,449/0,007	КОИ
		0,386/0,022	СубстильСО
	НС ДАД	–0,343/0,043	ЭОК

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; ВИК — вегетативный индекс Кердо; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЭОК — эмоционально-ориентированный копинг; ПОК — проблемно-ориентированный копинг; КОИ — копинг, ориентированный на избегание; СубстильО — субстиль «отвлечение»; СубстильСО — субстиль «социальное отвлечение».

Таблица 6

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ СНА И ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ
У СТУДЕНТОВ СЕВЕРНОГО МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА**

Пол	Параметры гемодинамики	r (Spearman)/ p (< 0,05)	Показатели функции сна
Девушки (n = 61)	САДноч.	-0,253/0,049	Качество сна
Юноши (n = 35)	САДдн.	-0,405/0,016	Качество сна
	САДноч.	-0,430/0,010	
	ИБ САДноч.	-0,579/0,0003	
	ИБ ДАДноч.	-0,505/0,002	
	Вар. САДноч.	-0,407/0,015	
	Вар.САДноч.	-0,383/0,023	Дневная сонливость
	ВИКдн.	-0,347/0,041	
	ВИКноч.	-0,366/0,030	

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени; Вар. — вариабельность; ВИК — вегетативный индекс Кердо; качество сна — сумма баллов по Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна.

в пределах нормальных величин (то есть результат по Эпвортской шкале сонливости составил 0–10 баллов).

Исследовали взаимосвязи между стилями копинг-поведения и параметрами гемодинамики (табл. 5). В женской группе выявили одну значимую (но слабую) обратную корреляцию — между уровнем формирования ЭОК и вариабельностью САДноч. У юношей взаимосвязей между показателями ССС и стилем копинга было значительно больше. Так, мезор ЧСС, ЧССдн. и ВИКноч. положительно коррелировали (корреляции слабой силы) со значениями ПОК, КОИ и субстиля «социальное отвлечение». Мезор и дневные значения ВИК находились в прямых взаимосвязях (корреляции слабой силы) с применением КОИ и субстиля «отвлечение». Отрицательные (слабые) корреляции выявили между обращаемостью к субстилю «социальное отвлечение» и мезором ПД и САДноч. В обратной взаимосвязи находились также использование ЭОК и ночное снижение ДАД. Значения ЧССноч. положительно коррелировали (корреляции слабой силы) с уровнем применения ПОК и субстиля «социальное отвлечение».

Исследовали взаимосвязи между показателями гемодинамики и субъективной оценкой функции сна (табл. 6). У девушек с балльной самооценкой качества сна в отрицательной корреляции (слабой силы) находились только значения САДноч. У юношей определили обратные взаимосвязи между балльной самооценкой качества сна и показателями САДдн. и САДноч. (слабая связь), ИБ САДноч. и ИБ ДАДноч. (связь средней силы), вариабельностью САДноч (слабая связь). Корреляции между

выраженностью дневной сонливости и дневными и ночными величинами ВИК и вариабельностью САДноч. также были отрицательными и характеризовались как слабые.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, у юношей были выше среднесуточные показатели АД. В женской группе выявили большую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, о чем свидетельствуют более высокие мезоры ЧСС и ВИК. Среднесуточные значения сосудистого компонента АД (ДАД) в группах были сопоставимы. ИФИ отражает адаптационный потенциал системы кровообращения, средние характеристики мезора этого показателя в обеих группах соответствовали удовлетворительной адаптации; в целом значения в мужской и женской группах были сопоставимы.

В дневное время сохранялся характер межполовых отличий в значениях САД, ЧСС и ВИК. В Рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов в качестве оптимальных значений приводятся величины: САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 80 мм рт. ст., в качестве нормальных — соответственно 120–129 мм рт. ст. и/или 80–84 мм рт. ст. [36]. У обследованных студентов мужского пола средние характеристики мезора и дневных величин САД находились в диапазоне нормальных значений, однако минимум у 25 % юношей величины САДдн. превышали их верхнюю границу ($Q_3 = 130,0$ мм рт. ст.). В женской группе мезор САД и САДдн. соответствовали опти-

мальным показателям. Среднесуточные и дневные величины ДАД в обеих группах соответствовали оптимальным значениям.

В качестве «предположительно нормальных» дневных и ночных величин индекса времени нагрузки повышенным АД рассматриваются значения < 15 ; величины ≥ 15 оцениваются как «пограничные», ≥ 30 — «предположительно повышенные» [37]. В обеих группах при более высоких показателях у юношей средние характеристики ИВ САД, зафиксированные в дневной период измерений, соответствовали «предположительно нормальным» значениям. Межквартильный размах ИВ САДдн. (Q_1 – Q_3) в мужской группе значительно превышал таковой у девушек: соответственно (3,00–16,0) и (0,00–4,00) (%). Величины Q_3 значений ИВ САДдн. у девушек не выходили за рамки «предположительно нормальных», в мужской группе превышали «предположительно нормальные»: минимум у четверти юношей этот показатель входил в диапазон «пограничных» значений. Величины ИВ ДАДдн. в группах значимо не отличались и соответствовали «предположительно нормальным».

Вариабельность АД отражает его колебания за период измерений. За нормальный уровень вариабельности САД в дневное время принимают 11,9 мм рт. ст., в ночное — 9,5 мм рт. ст.; величины вариабельности САД день/ночь 15 мм рт. ст. и ДАД день/ночь 14/12 мм рт. ст. рассматриваются в качестве нормативных для пациентов с мягкой и умеренной АГ [38]. В мужской и женской группах средние характеристики вариабельности САДдн. были сопоставимы с нормальными величинами; межполовых отличий не выявили. В то же время среди юношей и девушек как минимум по 25 % обследованных демонстрировали вариабельность САД выше нормального дневного уровня. Средние характеристики вариабельности ДАДдн. были несколько ниже, чем вариабельности САДдн., и не несли отличий по полу. Величины ИФИдн. в обеих группах не превышали границы благоприятных значений и соответствовали успешной адаптации.

Согласно результатам ночных измерений, значения САДноч. у юношей были значимо выше, чем у девушек, так же как и среднесуточные и дневные. Это согласуется с данными, полученными в исследованиях с участием петербургских школьников: у мальчиков установлено увеличение с возрастом доли лиц с высокими грациями АД и частоты выявления систолической АГ [21]. Согласно величинам ВИК, активность симпатического отдела ВНС также была выше в женской группе. При этом отрицательные значения Q_1 ВИК в группе юношей наблюдали для всех трех оцениваемых периодов, тогда

как среди девушек — только для ночных измерений ($Q_1 = -4,02$). Ночью у юношей становились отрицательными также средние характеристики ВИК ($M = -4,06$; $Me = -3,58$). Таким образом, у студентов мужского пола определили усиление тонуса парасимпатического отдела ВНС, наиболее выраженное в ночное время, тогда как у девушек даже в ночное время средние характеристики превышали значения, характерные для эйтонии.

Межполовые отличия по ИВ САДноч. были подтверждены тремя критериями: нагрузка высоким САД в мужской группе в ночное время была значимо выше, чем в женской (так как обследованные волонтеры обоего пола были проинструктированы относительно рекомендуемого при СМАД поведения и физической активности, мы рассматриваем данный фактор как исключенный). У студенток величины Q_3 значений ИВ САД и ИВ ДАД в дневное и ночное время не выходили за рамки «предположительно нормальных». У юношей значения Q_3 ИВ САД в дневное время превышали «предположительно нормальные», в ночное — вошли в диапазон «предположительно повышенные»; значения Q_3 ИВ ДАДноч. превышали «предположительно нормальные».

У студентов обоего пола средние характеристики вариабельности САДноч. и ДАДноч. были сопоставимы с нормальными величинами. При этом в ночное время вариабельность САД у юношей была выше, чем у девушек, в то время как высокие значения этого параметра гемодинамики рассматриваются в качестве предиктора осложнений со стороны ССС [39, 40]. Обнаружили также выраженную тенденцию к более высоким значениям вариабельности ДАДноч. в мужской группе.

В ночное время значения ИФИ были наиболее низкими за весь период мониторингирования в обеих группах, то есть в период отдыха и восстановления сил адаптационный потенциал повышается, что говорит о важности качества ночного отдыха для поддержания здоровья студентов.

Таким образом, несмотря на соответствие в целом средних характеристик параметров гемодинамики нормальным показателям, обнаруживаются негативные тенденции к формированию изолированной систолической гипертензии у юношей на фоне высокой активности парасимпатического отдела ВНС. Наблюдаются статистически подтвержденные межполовые отличия механизмов обеспечения минутного объема крови, связанные с работой сердца. В то же время характеристики и динамика сосудистого компонента АД в мужской и женской группах существенно не различаются и соответствуют благоприятным диапазонам,

то есть в функционировании сосудодвигательного центра негативные тенденции и межполовые отличия не проявляются.

Социально-психологические и поведенческие особенности индивида относят к факторам риска АГ [23], в связи с чем изучили особенности копинг-поведения и субъективные оценки функции сна у студентов мужского и женского пола. Средние характеристики уровня формирования проблемно-ориентированного копинга, направленного на решение проблемы, в обеих группах соответствовали норме; отличий по полу не наблюдали. Для уровня эмоционально-ориентированного стиля поведения определили выраженную тенденцию к большему формированию его у девушек при соответствии значений норме. По уровню развития копинга, ориентированного на избегание, значимых межполовых отличий не наблюдали, однако 25% юношей использовали этот стиль чаще нормы. Средние характеристики уровня формирования субтилей «отвлечение» и «социальное отвлечение» входили в границы нормы; студенты мужского и женского пола прибегали к этим стилям сопоставимо.

Примерно у половины студентов обоего пола самооценка функции сна соответствовала нормальным значениям, и средние значения результатов анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна в обеих группах приближались к их границе. Дневная сонливость не была существенно выражена и как минимум у 75% девушек и юношей находилась в пределах нормальных величин.

Анализ корреляционных взаимоотношений между стилями копинг-поведения и параметрами гемодинамики показал следующее. У девушек между группами этих показателей выявили всего одну значимую (но слабую) обратную корреляцию — между уровнем обращения к эмоционально-ориентированному копингу и вариабельностью САД, зафиксированной в ночное время. Вариабельность АД, наряду с внутрисистемной регуляцией, определяется центральными нервными механизмами, реализующимися на уровне коры больших полушарий и ретикулярной формации [38], совокупностью экологических и поведенческих факторов [41, 42]. Эмоционально-ориентированный копинг направлен на позитивную переоценку дискомфорта для личности ситуации и поиск в ней положительных моментов, на снижение значимости и обесценивание событий [43]. Этот стиль в некоторых случаях помогает справиться со стрессовой ситуацией, хотя не является в полной мере адаптивным [44]. Можно предположить, что применение девушками ЭОК стабилизирует ночную динамику САД после эмоциогенных событий.

В мужской группе взаимосвязи между функциями ССС и стилем поведения в стрессе были представлены значительно шире: выявили корреляции между применением трех стилей копинга и двух субтилей и различными показателями гемодинамики. Как оказалось, признаки усиления симпатической активности: рост ЧСС (мезор, дневные и ночные величины) и ВИКноч. коррелировали с использованием юношами проблемно-ориентированного копинга, который подразумевает принятие мер по целенаправленному разрешению проблемной ситуации. Установлено, что человек, обладающий жизнестойкостью, в условиях длительного стресса при необходимости и возможности разрешения ситуации применяет проблемно-ориентированный стиль копинг-поведения, а в условиях, когда разрешение невозможно, — эмоционально-ориентированный копинг [26].

С применением эмоционально-ориентированного копинга в мужской группе коррелировала только степень ночного снижения сосудистого компонента АД: недостаточное НС ДАД сочеталось у юношей с обращением к положительной переоценке негативных событий.

Обращаемость к неадаптивному копингу, ориентированному на избегание, в целом подчинялась тем же закономерностям, что и применение ПОК, на фоне значимых корреляций с мезором ВИК и ВИКдн. и отсутствия взаимосвязи между использованием КОИ и величиной ЧССноч.

Усиление симпатической активности, согласно росту ВИК (мезор, дневные значения), сочеталось с применением юношами субтиля КОИ «отвлечение». Обращение за социальной поддержкой (субтиль «социальное отвлечение») находилось во взаимосвязях с ростом ЧСС (мезор, дневные и ночные измерения) и ВИКноч. Напротив, применение субтиля СО обратно коррелировал с показателями мезора ПД и САДноч. С наличием социальной поддержки связаны адаптационные возможности индивида [45].

Таким образом, с применением стиля поведения, направленного на преодоление стресса, в значительно большей мере коррелируют параметры гемодинамики у юношей. В основном это показатели, отражающие степень активности отделов вегетативной нервной системы и характеризующие частоту сокращений сердца. Усиление симпатической активности взаимосвязано с использованием как адаптивного проблемно-ориентированного стиля поведения, так и неадаптивного копинга, ориентированного на избегание. В условиях формирования негативных тенденций в отдельных характеристиках АД усиливается обращение юношей за социаль-

ной поддержкой и использование положительной переоценки стрессогенной ситуации. Напротив, у девушек копинг-поведение в стрессовых ситуациях не влияет на изменение функции ССС. Обнаруженные закономерности подтверждают обоснованность применения поведенческих и когнитивно-поведенческих подходов в профилактике АГ [14]. Однако можно предположить большую эффективность таких методов у мужчин.

При исследовании взаимоотношений между показателями гемодинамики и субъективной оценкой функции сна обнаружили, что в мужской группе с качеством сна были взаимосвязаны прежде всего характеристики САД: дневные и ночные величины, нагрузка повышенным САДноч., вариабельность САДноч., повышение качества сна сочеталось со снижением величин этих показателей и нагрузки высоким ДАДноч. При этом увеличение дневной сонливости коррелировало со снижением значений вариабельности САДноч., ВИКдн. и ВИКноч. У студенток с результатами балльной оценки качества сна коррелировали только величины САД в ночной период: повышение качества сна сочеталось со снижением значений САДноч.; для показателей дневной сонливости значимых корреляций не выявили. Таким образом, состояние гемодинамических функций у девушек более автономно относительно функции сна как показателя качества ночного отдыха и восстановления, в сравнении с юношами. Нам представляется, что состояние ССС у юношей более зависит от возможности восстановления функций.

Заключение

Обнаружены межполовые (гендерные, в выявленных различиях важную роль играют биологические отличия полов) отличия параметров гемодинамики у студентов северного медицинского вуза при соответствии средних характеристик АД оптимальным/нормальным значениям. Девушки демонстрируют более высокие значения ЧСС, а юноши — САД (мезор, дневные и ночные величины), что характеризует межполовые различия в механизмах обеспечения минутного объема крови: у юношей за счет усиления сердечных сокращений, у девушек — за счет их учащения.

Воздействие на органы-мишени высоким САД у юношей в дневное и ночное время было выражено значительно, чем у девушек. Средние характеристики колебания АД у девушек и юношей были сопоставимы с нормальными величинами; при этом в ночные часы показатели вариабельности САД у юношей были более высокими.

Абсолютные значения ДАД, его вариабельность и нагрузка высоким ДАД в мужской и женской группах существенно не отличались. Адаптационные возможности ССС в основном были сопоставимы и сохранены у студентов обоего пола. Во все периоды измерений активность симпатического отдела ВНС у девушек была значимо выше, чем у юношей.

Согласно результатам исследования, несмотря на соответствие в целом средних характеристик сердечного компонента АД нормальным показателям, обнаруживаются негативные тенденции к развитию изолированной систолической гипертензии у юношей на фоне высокой активности парасимпатического отдела ВНС. Характеристика и динамика сосудистого компонента АД соответствуют благоприятным диапазонам, в механизмах регуляции сосудистого тонуса не выявили выраженных межполовых отличий.

Выявленные взаимосвязи между показателями гемодинамики и применяемым стилем поведения в стрессовой ситуации показывают, что у юношей функционирование сердечно-сосудистой системы зависит от их поведенческих особенностей, тогда как состояние гемодинамических функций у девушек более автономно от используемого в стрессе поведения. У юношей параметры кровообращения в значительной степени зависят также от качества сна, как показателя эффективности ночного отдыха и восстановления.

Таким образом, в качестве одного из действенных и доступных способов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в период обучения в высшей школе могут рассматриваться целенаправленное и последовательное обучение студентов адаптивному поведению в ситуации психоэмоционального стресса и рекомендации по организации режима сна и бодрствования (по результатам исследования разработан элективный курс, направленный на формирование адаптивного копинга у студентов ХМГМА, в том числе на нормализацию режима дня и улучшение качества ночного отдыха). При этом большую эффективность обучения адаптивному копингу, как профилактической мере, можно ожидать у юношей, в то время как именно принадлежность к мужскому полу выступает в качестве одного из немодифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009;12(6):3–7. [Oganov RG, Maslennikova GI. The epidemics of cardiovascular diseases can be stopped by strengthening their prevention. Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2009;12(6):3–7. In Russian] <https://elibrary.ru/item.asp?id=13333296>
- Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Предикторы резистентной артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 2016;94(3):199–205. [Lazutkina AY, Gorbunov VV. Predictors of resistant hypertension. Klinicheskaya Medicina = Clinical Medicine. 2016;94(3):199–205. In Russian]. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-3-199-205
- Евсеева М. Е., Мищенко Е. А., Ростовцева М. В., Галькова И. Ю., Чудновский Е. В., Русиди А. В. и др. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии. Артериальная гипертензия. 2013;19(3):263–269. [Evseyeva ME, Mishchenko EA, Rostovtseva MV, Galkova IY, Chudnovsky EV, Rusidi AV, Smirnova TA, Ivanova LV. Circadian blood pressure profile in young subjects with pre-hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(3):263–269. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-3-263-269
- Евсеева М. Е., Сергеева О. В., Добросельский В. Н., Еремин М. В., Ростовцева М. В., Кумукова З. В. и др. Зависимость аортального давления от пола и факторов риска в молодом возрасте. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015;1(49):124–130. [Evseyeva ME, Sergeeva OV, Dobroselskiy VN, Eremin MV, Rostovtseva MV, Kumukova ZV, Konovalova NM. Dependence of aortic pressure on gender and risk factors at young age. Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoj Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2015;1(49):124–130. In Russian]. <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/124-130.pdf>
- Magalhães MG, Farah BQ, Barros MV, Ritti-Dias RM. Previous blood pressure measurement and associated factors in student adolescents. Einstein (Sao Paulo). 2015;13(3):381–387. doi:10.1590/S1679-45082015AO3358
- Кочергина А. М., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Гендерные различия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов разных возрастных групп (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Медицина в Кузбассе. 2016;1:75–82. [Kochergina AM, Karetnikova VN, Barbarash OL. Gender-specific differences of cardiovascular risk factors in different age groups. Medicina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbas. 2016;1:75–82. In Russian]. <https://e.lanbook.com/journal/issue/299270>
- Fujikawa T, Tochikubo O, Kura N, Umemura S. Factors related to elevated 24-h blood pressure in young adults. Clinical and Experimental Hypertension. 2009;31(8):705–712. doi:10.3109/10641960903254422
- Кочергина А. М., Леонова В. О., Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Окунев И. М., Килина И. Р. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов медицинского университета (исследование в рамках международного проекта MMM17). Медицина в Кузбассе. 2018;1:39–43. [Kochergina AM, Leonova VO, Rubanenko OA, Rubanenko AO, Okunev IM, Kilina IR and et al. Cardiovascular risk factors in medical university students (research within international project MMM17). Medicina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbas. 2018;1:39–43. In Russian]. <http://www.mednauki.ru/index.php/MK/article/view/211>
- May RW, Sanchez-Gonzalez MA, Fincham FD. School burnout: increased sympathetic vasomotor tone and attenuated ambulatory diurnal blood pressure variability in young adult women. Stress. 2015;18(1):11–19. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10253890.2014.969703>
- Телегина А. И., Лиферов Р. А., Фисун А. Я., Макиев Р. Г., Горнов В. В., Пастухов А. В. и др. Распространенность факторов риска у людей с артериальной гипертензией, подверженных профессиональной стрессогенной нагрузке. Клиническая медицина. 2017;95(6):535–544. [Telegina AI, Liferov RA, Fisun AY, Makiev RG, Gornov VV, Pastukhov AV et al. Prevalence of risk factors in people with arterial hypertension, prone to occupational stress. Klinicheskaya Medicina = Clinical Medicine. 2017;95(6):535–544. In Russian] <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2017/issue-6/883-rasprostranennost-faktorov-riska-u-lyudey-s-arterial-noy-gipertenziiy-podverzhennyh-professional-noy-stressogennoy-nagruzk/>
- Pagani M, Lucini D. Cardiovascular physiology, emotions, and clinical applications: are we ready for prime time? Am J Physiol Heart Circul Physiol. 2008;295;1–3. doi:10.1152/ajpheart.00493.2008
- Sawai A, Ohshige K, Kura N, Tochikubo O. Influence of mental stress on the plasma homocysteine level and blood pressure change in young men. Clin Exp Hypertens. 2008;30(3):233–241. doi:10.1080/10641960802068725
- Антропова О. Н., Осипова И. В. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):145–150. [Antropova ON, Osipova IV. Reactivity to psychoemotional stress: clinical aspects in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):145–150. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150
- Алехин А. Н., Дубинина Е. А. Психологические вмешательства при артериальной гипертензии: вопросы обоснованности и эффективности. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):132–144. [Alekhin AN, Dubinina EA. Psychological interventions in hypertension: rationale and efficiency. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):132–144. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-132-144
- Хаснулин В. И., Севостьянова Е. В. Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии на Севере. Известия высших учебных заведений Поволжский регион. Медицинские науки. 2013;1(25):92–101. [Khasnulin VI, Sevostyanova EV. The role of pathological meteorosensitivity in the development of hypertension in the North. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy Povolzhskiy region. Meditsinskiye Nauki = News of the High Schools in Povolzhye. Meditsinskie Nauki. 2013;1(25):92–101. In Russian]. https://izvuz.pnzgu.ru/files/izvuz.pnzgu.ru/mn_2013_%E2%84%961.pdf
- Рагозин О. Н., Корчин В. И., Шаламова Е. Ю., Рагозина Э. Р. Вейвлет-анализ вариаций климатических факторов города Ханты-Мансийска. Экология человека. 2017;5:33–37. [Ragozin ON, Korchin VI, Shalamova EYu, Ragozina ER. Wavelet analysis of climate factors variations of Khanty-Mansiysk City. Ekologiya Cheloveka = Human Ecology. 2017;5:33–37. In Russian]. doi: http://hum-ecol.ru/?page_id=104
- Рагозин О. Н., Татаринцев П. Б., Корчин В. И., Рагозина Э. Р. Когерентность цирканнуальных ритмов климатических факторов и обращений в службу «Скорая помощь» г. Ханты-Мансийска. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2016;1:110–118. [Ragozin ON, Tatarintsev PB, Korchin VI, Ragozina ER. The coherence of the circadian rhythms of climatic factors and appealstotheambulance service of Khanty-Mansiysk. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta = Bulletin of the Northern Federal University (Series. Medical and Biological Sciences). 2016;1:110–118. In Russian]. doi:10.17238/issn2308-3174.2016.1.110
- Рагозина Э. Р., Радыш И. В., Рагозин Р. О. Вейвлет-анализ ритмов обращаемости в службу «Скорая помощь» по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в г. Ханты-

Мансийске. Технологии живых систем. 2017;14(6):26–30. [Ragozina ER, Radysh IV, Ragozin RO. Wavelet analysis rhythms uptake in service “ambulance” for cardiovascular diseases in Khanty-Mansiysk. Tekhnologii Zhivyykh Sistem = Technologies of the Living Systems. 2017;14(6):26–30. In Russian]. <http://www.radiotec.ru/article/20218>

19. Ярошенко Е. В., Коваль Л. Н., Бабченко А. П. Методология комплексной системы оценки адаптационного потенциала студентов вуза. Успехи современной науки и образования. 2016;7(1):182–184. [Yaroshenko EV, Koval LN, Babchenko AP. Methodology of an integrated system for assessing the adaptation potential of university students. Uspekhi Sovremennoy Nauki i Obrazovaniya = Successes of the Modern Science and Education. 2016;7(1):182–184. In Russian]. http://modernsciencejournal.org/release/USNO_2016_7_1_tom.pdf

20. Нотова С. В., Давыдова Н. О., Черемушникова И. И. Комплексный подход к определению уровня адаптации к условиям университета у студентов разных социальных групп. Вестник Северного (Арктического) Федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2014;2:56–62. [Notova SV, Davydova NO, Cheremushnikova II. An integrated approach to determining the level of adaptation to the conditions of the university among students of different social groups. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) Federal'nogo universiteta = Bulletin of the Northern Federal University (Series: Medical and Biological Sciences). 2014;2:56–62. In Russian]. http://medbio.narfu.ru/upload/iblock/638/56_62.pdf

21. Купrienko Н. Б., Смирнова Н. Н. Распространенность повышенного артериального давления у школьников Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов аппаратно-программного комплекса диспансерного осмотра. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):193–205. [Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of high blood pressure among school-aged children in St Petersburg based on the electronic database of the regular preventive medical examination. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):193–205. In Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-193-205>

22. Плотникова И. В., Ковалев И. А., Трушкина И. В., Филиппов Г. П. Суточный ритм и вариабельность артериального давления у подростков с синдромом артериальной гипертензии. Педиатрия. 2005;2(20):20–23. [Plotnikova IV, Kovalev IA, Trushkina IV, Filippov GP. Diurnal rhythm and blood pressure variability in adolescents with hypertension syndrome. Pediatriya = Pediatrics. 2005;2(20):20–23. In Russian]. http://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/264/2005_2_12_01.pdf

23. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;868. [Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Hypertension: the keys to diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media, 2009;868. In Russian].

24. Трифонова Е. А. Адаптационный потенциал личности и психосоматический риск: проблема копинг-компетентности. Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. 2013;155:71–83. [Trifonova EA. Adaptive potential of the personality and psychosomatic risk: the problem of coping competence. Izvestiya Rossiyskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta im. AI Gertsena = News of the Herzen Russian State Pedagogical University. 2013;155:71–83. In Russian]. https://lib.herzen.spb.ru/media/magazines/contents/1/155/trifonova_155_71_83.pdf

25. Симатова О. Б. Теория копинг-поведения как основа первичной психолого-педагогической профилактики аддиктивного поведения подростков. Вестник Читинского государственного университета. 2009;6:93–98. [Simatova OB. The theory of coping behavior as the basis of the primary psychological and

educational prevention of addictive behavior of adolescents. Vestnik Chitinskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Bulletin of the Chita State University. 2009;6:93–98. In Russian]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13027433>

26. Лапкина Е. В. Совладающее поведение, жизнестойкость и жизнеспособность личности: связь понятий, функции. Вестник Костромского государственного университета им. Н. А. Некрасова. Серия: Педагогика. Психология. Социальная работа. Ювенология. Социокинетика. 2015;21(4):130–133. [Lapkina E. V. Coping behavior, vitality and vitality of the individual: the relationship of concepts, functions. Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. NA Nekrasova = Bulletin of the Kostroma State University n. a. Nekrasova. Series: Pedagogics, Psychology, Social work. Social kinetics. 2015;21(4):130–133. In Russian]. https://elibrary.ru/download/elibrary_25414758_21365029.pdf

27. Морозова Т. Ю. Изучение особенностей копинг-поведения в юношеском возрасте. Системная психология и социология. 2014;1(9):108–118. [Morozova TYu. The study of the features of coping behavior in adolescence. Sistemnaya Psikhologiya i Sotsiologiya = System Psychology and Sociology. 2014;1(9):108–118. In Russian]. http://systempsychology.ru/journal/2014_9/178-morozova-tyu-izuchenie-osobennostey-koping-povedeniya-v-yunosheskom-vozraste.html

28. Монитор носимый суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса МНСДП. Руководство по эксплуатации ВР.005.000 РЭ. Нижний Новгород: Общество с ограниченной ответственностью «Петр Телегин». 2002;60 [Wearable automatic daily monitoring measurement of blood pressure and pulse rate MNSDP. Manual ВР.005.000 RE. Nizhny Novgorod: Petr Telegin Limited Liability Company. 2002;60. In Russian].

29. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 265. [Baevsky RM, Berseneva AP. Evaluation of the adaptive capacity of the organism and the diseases risk. M.: Medicine, 1997. 265. In Russian].

30. Крюкова Т. Л. Методы изучения совладающего поведения: три копинг-шкалы. Кострома: КГУ им. Н. А. Некрасова. Авантитул; 2010. 64. [Kryukova TL. Methods for studying coping behavior: three coping scales. Kostroma: ON. Nekrasov KSU. Avantitul; 2010. 64. In Russian].

31. Левин Я. И., Елигулашвили Т. С., Посохов С. И., Ковров Г. В., Башмаков М. Ю. Фармакотерапия инсомний: роль Имована. В кн. Расстройства сна. Под ред. Ю. А. Александровского и А. М. Вейна. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. 56–61. [Levin YI, Eligulashvili TS, Posokhov SI, Kovrov GV, Bashmakov MY. Pharmacotherapy of insomnia: the role of Imovan. In: Aleksandrovsky YA, Wayne AM eds. Sleep disorders. SPb.: Medical Information Agency; 1995. 56–61. In Russian].

32. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991;14(6):540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>

33. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale. Chest. 1993;103(1):30–36. <https://doi.org/10.1378/chest.103.1.30>

34. Лышова О. В., Харина Н. В. Скрининговое исследование субъективных характеристик сна, дневной сонливости и синдрома апноэ во сне у мужчин с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2012;18(5):459–466. [Lyshova OV, Kharina NV. Screening study of subjective sleep characteristics, daytime sleepiness and sleep apnea syndrome in men with arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2012;18(5):459–466. In Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-5-459-466>

35. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ДиаСофт, 2005. 608. [Byul A, Tsefel P. SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and restoration of hidden patterns. SPb: DiaSoft, 2005. 608. In Russian].
36. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic hypertension. 2010;3:5–26. In Russian]. [http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3\(2010\).pdf](http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3(2010).pdf)
37. Рогоза А. Н., Агалцов М. В., Сергеева М. В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. 64. [Rogozha AN, Agaltsov MV, Sergeeva MV. Ambulatory blood pressure monitoring: options for medical reports and comments. Nizhny Novgorod: DECOM, 2005. 64. In Russian].
38. Воронин И. М., Баженова Е. А. Вариабельность артериального давления в норме и при патологии. Вестник Тамбовского университета. Серия: естественные и технические науки. 2007;12(1):179–181. [Voronin IM, Bazhenova EA. Blood pressure variability in normal and pathological conditions. Vestnik Tambovskogo Universiteta = Bulletin of Tambov University (Series: Natural and Technical Sciences). 2007;12(1):179–181. In Russian]. <http://journals.tsutmb.ru/a8/upload/2018-12/519703648/%D0%92%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BD,%20%D0%91%D0%B0%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0.pdf>
39. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Гусева Т. Ф. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):246–256. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Guseva TF. Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):246–256. In Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-246-25>
40. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2014;64(5):965–982. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903
41. Кастанаян А. А., Железняк Е. И., Хагуш А. К., Демидова А. А., Карташова Е. А., Жулитов А. Ю. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):389–400. [Kastanayan AA, Zheleznyak EI, Hagush AK, Demidova AA, Kartashova EA, Zhulitov AY. The relationship of blood pressure variability and cardiovascular remodeling in the development of hypertension in old age. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(4):389–400. In Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-4-389-400>
42. Cuspidi C, Tadic M, Grassi G. Short-term blood pressure variability in acute coronary syndrome. J Clin Hypertens. 2017;19(12):1249–1251. doi:10.1111/jch.13105
43. Исаева Е. Р. Копинг-поведение: анализ возрастных и гендерных различий на примере российской популяции. Вестник Томского государственного педагогического университета. 2009;11:144–147. [Isaeva ER. Coping behavior: analysis of age and gender differences on the example of the Russian population. Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta = Bulletin of Tomsk State Pedagogical University. 2009;11:144–147. In Russian]. https://vestnik.tspu.edu.ru/files/vestnik/PDF/articles/isaeva_e._r._144_147_11_89_2009.pdf
44. Останина Н. В. Теоретические основы формирования копинг-поведения учащихся. Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2009;1:109–120. [Ostanina NV. The theoretical basis for the formation of coping behavior of students. Vestnik Chelyabinskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta = Bulletin of Chelyabinsk State Pedagogical University. 2009;1:109–120. In Russian]. <http://www.cspu.ru/nauka/vestnik-chgpu/#archiv>
45. Шевелева А. М. К вопросу об адаптации студентов первого курса к учебе в вузе. Совет ректоров. 2014;4:55–69. [Shevelyova AM. On the question of the adaptation of first-year students to study at the university. Sovet rektorov = Rector Council. 2014;4:55–69. In Russian]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21956728>

Информация об авторах

Шаламова Елена Юрьевна — кандидат биологических наук, доцент, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», e-mail: selenzik@mail.ru;

Рагозин Олег Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», e-mail: oragozin@mail.ru;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru.

Author information

Elena Yu. Shalamova, PhD, Biology, Associate Professor, Professor, Normal and Pathological Physiology Department, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, e-mail: selenzik@mail.ru;

Oleg N. Ragozin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hospital Therapy, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, e-mail: oragozin@mail.ru;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology group, Hypertension Department, Almazov National Medical Research Center, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru.

КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал «Артериальная гипертензия» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы: 1) переводные и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) информация о планирующихся конференциях, симпозиумах, съездах и пр.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Мнение редакции может не всегда совпадать с мнением авторов.

К рассмотрению принимаются материалы только в электронном виде, направленные через систему электронной редакции на сайте htn.almazovcentre.ru, в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).

К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала (около 1 печатной страницы), которое должно отражать значимость представляемой работы, краткое ее содержание (1 абзац); новизну полученных результатов; тип статьи (обзор, систематический обзор, клиническое исследование, метаанализ, оригинальное исследование и др.). Если статья является диссертационной, она должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице. В сопроводительном письме можно указать, является ли статья диссертационной.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» рассматривает материалы независимо от их объема и не предъявляет жестких требований к объему рукописи. В среднем рекомендованный объем рукописи составляет 15–20 страниц для оригинальной статьи, 4–5 страниц для клинических случаев, кратких сообщений.

Текст должен быть напечатан черно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным ин-

тервалом 2,0 с полями не менее 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Рукопись представляется **на ДВУХ языках (русском и английском)**, обе версии должны включать следующие разделы: Титульный лист, Резюме (200–250 слов), Ключевые слова (не менее 5), Текст статьи, Благодарности (если есть), Финансирование исследования (если есть), Конфликт интересов, Список литературы, Таблицы, Рисунки, Подписи к рисункам. К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо, а также согласие всех авторов на публикацию материалов, заверенное их подписями.

ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и одновременно не направлена в другое издание.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.

6. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.

8. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Оформленные в соответствии с правилами рукописи следует направлять по адресу:

197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Редакция журнала «Артериальная гипертензия».

Тел./факс +7(812) 702–37–33.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте htn.almazovcentre.ru

* Полная версия правил подачи рукописей размещена на сайте htn.almazovcentre.ru

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127

МикроРНК-21 и ремоделирование миокарда при сокращении массы действующих нефронов

О. Н. Береснева¹, М. И. Зарайский¹, А. Н. Куликов¹,
М. М. Парастаева¹, Г. Т. Иванова², С. В. Оковитый³,
О. В. Галкина¹, А. Г. Кучер¹, И. Г. Каюков¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каюков Иван Глебович,
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: 8(812)346–39–26.
E-mail: kvaka55@mail.ru

Статья поступила в редакцию
23.05.18 и принята к печати 06.04.19.

Резюме

В настоящее время сведения о роли микроРНК-21 в развитии повреждений сердца и почек и их взаимодействии остаются неполными. Поэтому **цель** данной работы — оценить значение изменений экспрессии микроРНК-21 в ткани миокарда в развитии ремоделирования сердца при хроническом сокращении массы действующих нефронов в эксперименте. **Материалы и методы.** Крысы стока Wistar были разделены на две группы. В первую (контроль) вошло девять ложнооперированных животных. Во вторую (n = 9) — крысы с поэтапной резекцией 5/6 почечной ткани. Через 4 месяца после операции было измерено артериальное давление (АД), выполнено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца и определен уровень относительной экспрессии микроРНК-21 в ткани миокарда. **Результаты.** У крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов зарегистрировано увеличение уровня АД, экспрессии микроРНК-21 в миокарде и толщины межжелудочковой перегородки (по данным ЭхоКГ). В этой же группе отмечено уменьшение конечного систолического размера левого желудочка и систолической экскурсии кольца митрального клапана. **Заключение.** Данные, полученные в настоящем исследовании, указывают на потенциальную роль микроРНК-21 в развитии концентрического ремоделирования левого желудочка при сокращении числа функционирующих нефронов. Своеобразие этого ремоделирования миокарда заключается в преобладании собственно гипертрофии миокарда над фиброзными изменениями. Тем не менее конкретные механизмы участия данной микроРНК в патогенезе перестройки сердца в такой ситуации требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: сокращение числа функционирующих нефронов, микроРНК-21, ремоделирование миокарда, эксперимент

Для цитирования: Береснева О. Н., Зарайский М. И., Куликов А. Н., Парастаева М. М., Иванова Г. Т., Оковитый С. В., Галкина О. В., Кучер А. Г., Каюков И. Г. МикроРНК-21 и ремоделирование миокарда при сокращении массы действующих нефронов. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):191–199. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199

MicroRNA-21 and myocardial remodeling with the reduction of the nephron mass

O. N. Beresneva¹, M. I. Zaraisky¹, A. N. Kulikov¹,
M. M. Parastaeva¹, G. T. Ivanova², S. V. Okovity³,
O. V. Galkina¹, A. G. Kucher¹, I. G. Kayukov¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Institute of Physiology named after I. P. Pavlov,
St Petersburg, Russia

³ St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ivan G. Kayukov,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
17/54 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: 8(812)346–39–26.
E-mail kvaka55@mail.ru

Received 23 May 2018;
accepted 6 April 2019.

Abstract

Background and objective. Currently, the role of miRNA-21 in the development of heart and kidney damage and their interaction remains unclear. Therefore, the aim of this work is to assess the impact of changes in the expression of microRNA-21 in myocardial tissue in the development of cardiac remodeling with chronic reduction in the mass of active nephrons in the experiment. **Design and methods.** Wistar drain rats were divided into two groups. The first (control) group included nine falsely operated animals. The second (n = 9) group included rats with step-by-step resection of 5/6 renal tissue. After 4 months after surgery, blood pressure (BP) was measured, heart ultrasound (echocardiography, EchoCG) was performed and the level of relative expression of microRNA-21 in myocardial tissue was determined. **Results.** The rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons, showed significantly higher levels of BP, microRNA-21 expression in the myocardium and the thickness of the interventricular septum (according to EchoCG). They also demonstrated smaller end-systolic dimension of the left ventricle and systolic motion of the mitral valve ring. **Conclusions.** Our data indicate the potential role of miRNA-21 in the development of concentric left ventricular remodeling while reducing the number of functioning nephrons. This remodeling is characterized by the prevalence of myocardial hypertrophy over fibrosis. However, the specific mechanisms linking microRNA in the pathogenesis of heart remodeling require further research.

Key words: nephron number reduction, microRNA-21, myocardial remodeling, experiment

For citation: Beresneva ON, Zaraisky MI, Kulikov AN, Parastaeva MM, Ivanova GT, Okovity SV, Galkina OV, Kucher AG, Kayukov IG. MicroRNA-21 and myocardial remodeling with the reduction of the nephron mass. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(2):191–199. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199

Введение

МикроРНК (миРНК) представляют собой короткие последовательности рибонуклеиновой кислоты (РНК), состоящие из 18–25 нуклеотидов. К середине 2017 года у людей было описано 2588 миРНК [1], которые действуют как негативные регуляторы экспрессии генов, ингибируя трансляцию мРНК или способствуя ее деградации. В ряде исследований получены данные, указывающие на ключевую роль миРНК в различных патофизиологических процессах. Например, известно, что некоторые миРНК

взаимодействуют и модулируют различные компоненты программы развития фиброза. Среди всех микроРНК миРНК-21 является одной из наиболее изученных. Многие ее мишени имеют отношение к фиброзу и особенно связаны с модуляцией сигнального пути TGF-β1/Smad. Данный путь, как было продемонстрировано, играет центральную роль в инициации и развитии фиброза в нескольких органах, в том числе сердце [2] и почках [3–6].

В настоящее время не вызывает сомнений наличие теснейшей взаимосвязи между состоянием

почек и сердечно-сосудистой системы, получившей отражение в концепции кардиоренального континуума [7], частными проявлениями которого могут считаться всем хорошо известные кардиоренальные синдромы [8]. Появившиеся в настоящее время данные позволяют обратить внимание на возможное значение миРНК-21 в повреждении сердца при кардиоренальном синдроме типа 4 (хронический ренокардиальный синдром — изменения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек, ХБП) [9]. Тем не менее сведения о роли миРНК-21 в развитии повреждений сердца и почек и их взаимодействии остаются противоречивыми. В связи с этим мы попытались сопоставить изменение экспрессии миРНК-21 в миокарде крыс, подвергнутых хроническому уменьшению массы действующих нефронов, с проявлениями ремоделирования сердца, оцененного с помощью эхокардиографического исследования.

Материалы и методы

Экспериментальные группы и методика создания модели

Исследование выполнено на самцах крыс стока Wistar (питомник «Колтуши» РАН). Крысы включались в эксперимент в возрасте 2,5–3,0 месяца и имели массу тела 210–240 г. Животные были разделены на две группы. В первую (контроль) группу вошло девять ложнопериованных крыс; во вторую — девять животных (крысы с нефрэктомией, НЭ), у которых с целью создания модели почечной недостаточности была выполнена поэтапная с интервалом в одну неделю резекция 5/6 почечной ткани. Современные принципы подобных вмешательств описаны во множестве источников, и методики выполнения таких операций у разных авторов отличаются лишь незначительными деталями [10–13]. Наш протокол таких хирургических вмешательств также неоднократно описывался [14, 15]. Формирование модели почечной недостаточности проводили следующим образом: на первом этапе удаляли 2/3 массы левой почки. На втором этапе удаляли всю правую почку. Для доступа к почкам использовали заднепоясничный разрез. С целью сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. В качестве наркоза использовали ксилазин (0,05 мл) в сочетании с тилетамин/золазепамом (0,3 мл). Контрольным животным «ложную» операцию также выполняли в два этапа с интервалом в одну неделю: в операционную рану почки извлекали на 4–5 минут и без повреждения помещали обратно.

Такая модель до настоящего времени является «золотым стандартом» для изучения самых разных

аспектов ХБП [11–13, 16, 17]. Популярность, адекватность, а в ряде случаев и безальтернативность модели 5/6 НЭ обусловлена рядом обстоятельств. Во-первых, данная модель доступна и относительно проста в выполнении. Во-вторых, 5/6 НЭ в общепринятом исполнении является моделью именно хронического повреждения почек (ХБП), поскольку оно формируется не одномоментно, а, как правило, с недельным интервалом. При этом неделя жизни крысы соответствует примерно полугоду жизни человека. Последний срок, к сожалению, очень часто вполне достаточен для того, чтобы при многих заболеваниях почек сформировалась выраженная почечная дисфункция. В-третьих, само по себе хирургическое вмешательство, причем двукратное, неизбежно приводит к локальной и системной активации провоспалительных и профибротических цитокинов — ситуация весьма сходная с картиной, наблюдаемой при «естественной» патологии почек у людей. В-четвертых, дальнейшее длительное существование организма в условиях резкого сокращения массы действующих нефронов после его индукции сопровождается развитием гемодинамических, метаболических и иммунных сдвигов (системная и гломерулярная гипертензия, нарушения липидного обмена или кальций-фосфорного гомеостаза, хроническое воспаление и так далее), почти идентичных появляющимся при прогрессировании ХБП у человека. В силу всего изложенного выше мы сочли модель 5/6 НЭ полностью соответствующей целям настоящего исследования.

Срок наблюдения в обеих группах составил 4 месяца после оперативного вмешательства. В период эксперимента животные получали стандартный лабораторный корм, содержащий 20,16 % полноценного белка животного происхождения, 1,03 % кальция, 75,3 % углеводов. Доступ к воде был свободным.

Регистрация артериального давления

За сутки до окончания эксперимента у бодрствующих крыс осуществляли измерение систолического артериального давления (АД) на хвосте манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром ENEMA (Швеция). Уровень АД крысы соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Электрограмму и кривую давления регистрировали на самописце при скорости протяжки ленты 10 мм/с. У каждого животного производили 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли наркотизированным крысам сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц на ультразвуковой системе MyLabTouchSL 3116 (Esaote, Италия). Наркоз создавали внутривенным введением хлоралгидрата (SigmaAldrich GmbH) в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно удаляли с помощью средства для депиляции с целью максимального контакта геля и ультразвукового датчика с кожей. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двухмерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование). Измеряли: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм); конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ, мм); толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм); толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ, мм); передне-задний размер правого желудочка (ПЖ, мм); передне-задний размер левого предсердия (ЛП, мм); величину систолической экскурсии кольца митрального клапана (СЭКМК, мм); величину систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (СЭКТК, мм), частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹). По итогам измерений рассчитывали:

Фракцию укорочения левого желудочка (ФУ ЛЖ, %):

$$\text{ФУ ЛЖ} = [(\text{КДР ЛЖ} - \text{КСР ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}] \times 100\% \quad (1);$$

Фракцию выброса левого желудочка методом Тейхольца (ФВ_Т ЛЖ, %):

$$\text{ФВ}_T \text{ ЛЖ} = [(7 / (2,4 + \text{КДР ЛЖ})) \times \text{КДР ЛЖ}^3 - (7 / (2,4 + \text{КСР ЛЖ})) \times \text{КСР ЛЖ}^3] / ((7 / (2,4 + \text{КДР ЛЖ})) \times \text{КДР ЛЖ}^3) \times 100\% \quad (2);$$

Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ, ед) двумя методами:

$$\text{ОТС ЛЖ 1} = (\text{ТЗС ЛЖ} \times 2) / \text{КДР ЛЖ} \quad (3);$$

$$\text{ОТС ЛЖ 2} = (\text{ТЗС ЛЖ} + \text{ТМЖП}) / \text{КДР ЛЖ} \quad (4);$$

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = [0,8 \times \{1,04 \times [(\text{КДР ЛЖ} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗС})^3 - \text{КДР ЛЖ}^3]\} + 0,6] / 1000 \quad (5).$$

Биохимические исследования

Перед выведением из эксперимента у крыс, помещенных в индивидуальные метаболические камеры, проводили сбор мочи в течение суток (V). Во время выведения из эксперимента у животных производили забор крови. С помощью стандартных лабораторных автоанализаторов в сыворотке крови измеряли концентрации мочевины (SUr), креатинина, ведущих ионов, альбумина (SAlb) и общего

холестерина (SChol); в моче — уровень альбумина (UAlb).

Методика определения уровня экспрессии микроРНК-21 (миРНК-21) в миокарде заключалась в выделении тотальной РНК с помощью фенольного реактива (Triagent-LS) и последующей ее экстракцией хлороформом. Реакция обратной транскрипции для приготовления «копийной» ДНК проводилась по технологии «Stem Loop» отдельно для микроРНК-21 (праймер 5-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCG CACTGGATACGACTCAAC-3) и U6, которая рассматривалась как ген сравнения (праймер 5-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG TATTC GCACTGGATACGACAAAAATATG-3). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) осуществлялась в присутствии интеркалирующего красителя SybrGreen для реализации протокола учета результатов в режиме реального времени. В качестве праймеров в ПЦР использовались: для микроРНК-21 — прямой 5-GCCCGCTAGCTTATCAGA CTGATG-3 и обратный 5-GTGCAGGGTCCGAGGT-3 и для U6 — прямой 5-GCGCGTCGTGAAGCGTTC-3 и обратный 5-GTGCAGGGTCCGAG GT-3. При расчетах применялась полуколичественная оценка уровня экспрессии микроРНК-21 (в ОЕ) по протоколу 2^{-ΔΔCt} при лабораторном референте (0,09). Исследование относительного уровня экспрессии миРНК-21 выполнялось у пяти крыс из первой группы и у такого же числа животных в контроле.

Все результаты представлены как: медиана [интерквартильный размах] (Me [IQR]). Для статистического анализа применяли критерий Манна–Уитни. Расчеты проводили в пакете прикладных компьютерных программ STATISTICA 10. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследования проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 3-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 года № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» при одобрении Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

Результаты

У животных с НЭ через 4 месяца имело место развитие полиурии и альбуминурии (табл.), нарастание в сыворотке крови концентраций мочевины и общего холестерина (табл.). Уровень альбумина в сыворотке крови у крыс с НЭ снижался. Другие

Таблица

**НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
И ХАРАКТЕРИСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Контроль	Нефрэктомия	p
	Me [IQR]	Me [IQR]	
V, мл/сут	3,90 [3,30–4,30]	11,30 [8,90–12,40]	0,0013
SUr, ммоль/л	6,34 [6,02–6,64]	15,53 [14,91–16,17]	0,0005
ОХс, ммоль/л	1,60 [1,48–1,80]	2,40 [1,98–2,67]	0,0024
SAIb, г/л	39,65 [36,15–46,28]	35,90 [31,30–37,30]	0,0304
UAlb, мг/л	14,75 [0,00–20,51]	163,13 [128,89–202,63]	0,0003

Примечание: V — объем мочи за сутки; SUr — концентрации мочевины в сыворотке крови; SAlb — концентрация альбумина в сыворотке крови; SChol — концентрация общего холестерина в сыворотке крови; UAlb — уровень альбумина в моче.

изученные биохимические показатели и характеристики функционального состояния почек в группах сравнения существенно не различались.

Резекция 5/6 почечной паренхимы приводила к значимому нарастанию относительного уровня экспрессии миРНК-21 в ткани миокарда (рис. 1 А) по сравнению с контролем. Эти изменения сопровождалось нарастанием толщины межжелудочковой перегородки и уменьшением КСР ЛЖ и систолической экскурсии кольца митрального клапана (рис. 1 Б, В, Г) у крыс с НЭ. ОТС ЛЖ, рассчитанная по второму способу, имела тенденцию к нарастанию у опытных животных по сравнению с контрольными (рис. 1 Д), хотя данный тренд не достигал принятого уровня статистической значимости. Остальные изученные эхокардиографические показатели в группах сравнения значимо не различались. Уровни систолического АД у животных с НЭ были существенно выше, чем у контрольных (рис. 1 Е).

Обсуждение

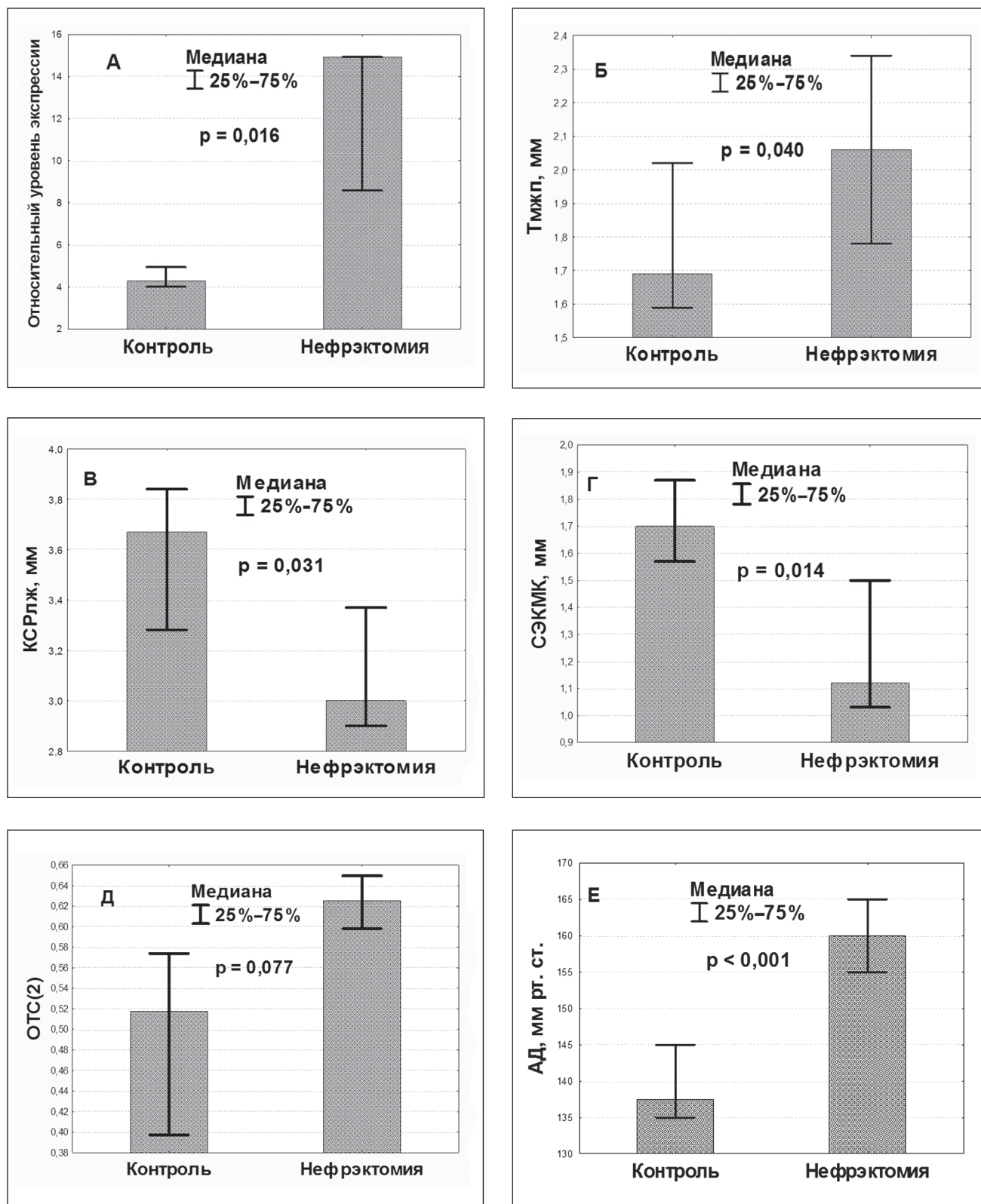
Согласно полученным данным, сокращение массы паренхимы почек у экспериментальных животных приводило к развитию закономерных функциональных и метаболических проявлений ХБП: полиурии, азотемии, гиперлипидемии, гипоальбуминемии и альбуминурии (табл.). Отмечен и значительный рост систолического АД у НЭ-крыс (рис. 1 Е). Все это сопровождалось отчетливыми изменениями ряда эхокардиографических показателей, часть из которых можно рассматривать как результат развития концентрического ремоделирования — начальной стадии гипертрофии левого желудочка (увеличение ОТС ЛЖ 2 и ТМЖП), часть — как проявление сниженной сократимости ЛЖ (снижение СЭКМК) (рис. 1 Б, В, Г, Д). Труднее трактовать снижение КСР ЛЖ. Менее вероятно, что это признак увеличения сократимости левого желудочка, поскольку значимых изменений ФВт ЛЖ или ФУ ЛЖ не произошло, а СЭКМК даже ухудши-

лась, более вероятно, вследствие концентрического ремоделирования левого желудочка с уменьшением размеров его полости, вызванным утолщением стенок.

Относительный уровень экспрессии миРНК-21 в ткани миокарда у животных с НЭ был значимо выше, чем у контрольных крыс.

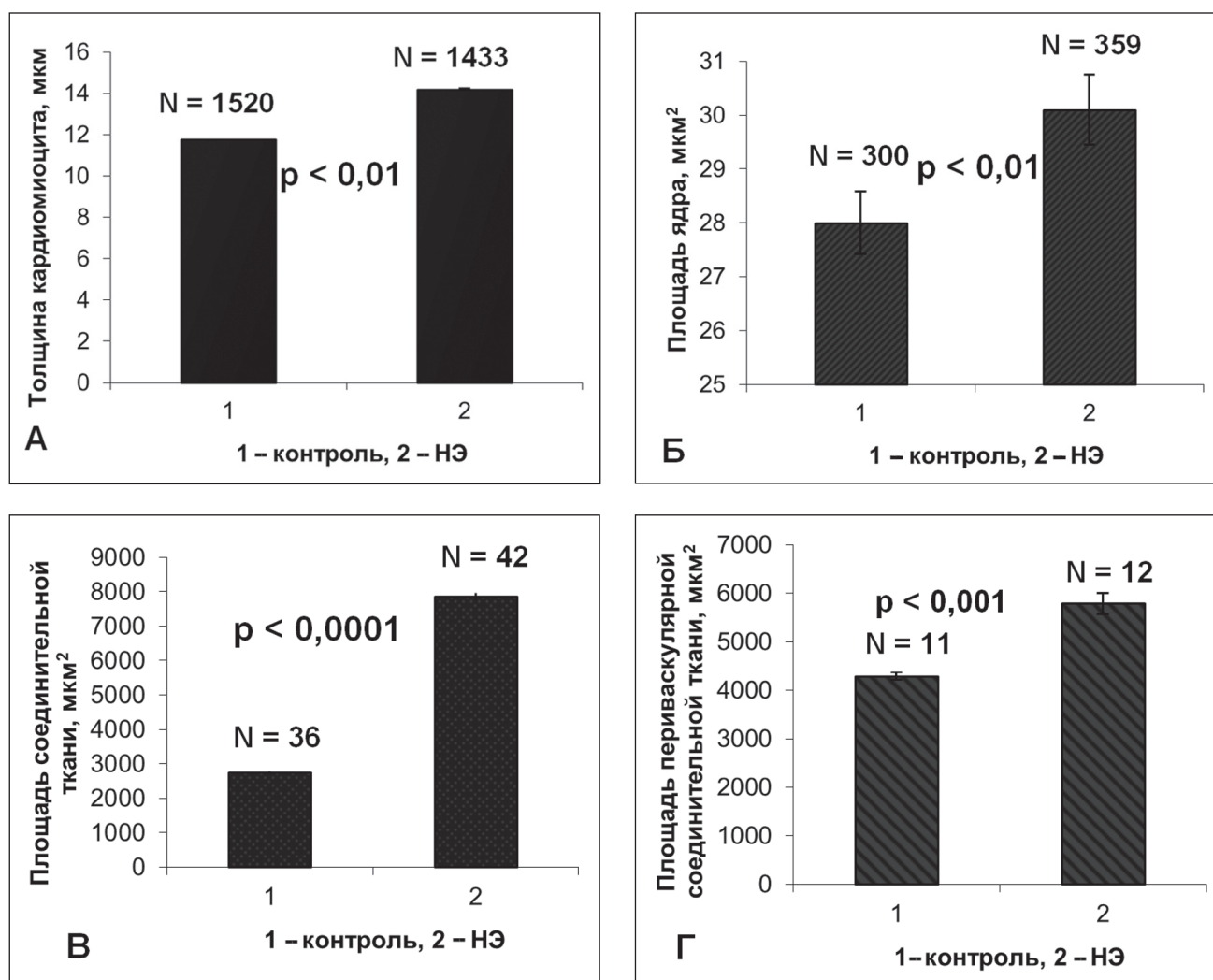
Часть полученных нами данных в какой-то мере согласуется с результатами S. Chuppa и соавторов (2018) [9]. Можно полагать, что и наши, и их результаты указывают на развитие концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка у крыс, подвергнутых 5/6 НЭ. Однако если рассматривать конкретные эхокардиографические показатели, то совпадений между исследованиями окажется меньше. Как наши данные, так и результаты зарубежных коллег могут указывать на рост относительной толщины стенки левого желудочка (рис. 1 Д). В то же время мы наблюдали отчетливое снижение КСР ЛЖ у крыс с резецированными почками (рис. 1 В), тогда как в работе S. Chuppa и соавторов (2018) [9] этот параметр возрастал. Причины таких расхождений не вполне ясны, но одним из объяснений могут быть различные сроки наблюдений, которые в нашей работе превышали длительность эксперимента американских авторов более чем в два раза. Возможно, этим же можно объяснить выраженный рост систолического АД у нефрэктомизированных животных к концу эксперимента (16 недель) в нашем исследовании и незначительное нарастание этого параметра в работе американских коллег на седьмой неделе после НЭ. Тем не менее и в нашей работе, и в исследовании S. Chuppa и соавторов (2018) [9] зарегистрирован отчетливый рост относительной экспрессии миРНК-21 в ткани миокарда. Интересно, что согласно результатам этой же зарубежной работы, рост экспрессии данной микроРНК сопровождался развитием незначительного фиброза в основном вокруг мелких артерий миокарда и существенным нарастанием средней площади кардио-

Рисунок 1. Уровень экспрессии микроРНК-21 в миокарде, эхокардиографические показатели и уровни артериального давления в группах сравнения



Примечание: А. Относительный уровень экспрессии микроРНК-21 в миокарде; В. Толщина межжелудочковой перегородки (Б), конечный систолический размер левого желудочка; Г. Систолическая экскурсия кольца митрального клапана; Д. Относительная толщина стенки; Е. Уровни систолического артериального давления (Е). ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; СЭКМК — величина систолической экскурсии кольца митрального клапана; ОТС — относительная толщина стенки; АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Морфологические изменения миокарда крыс через 4 месяца после 5/6 нефрэктомии



Примечание: А — толщина кардиомиоцита; Б — площадь ядра кардиомиоцита; В — площадь соединительной ткани в миокарде; Г — площадь периваскулярной соединительной ткани в миокарде. Среднее $\pm$ ошибка средней. N: А, Б — число измерений; В — число исследованных полей зрения; Г — число исследованных сосудов. Адаптировано из: А, Б — О. Н. Береснева и соавторы (2015) [18], В, Г — И. Г. Каюков и соавторы (2015) [19].

миоцита. В настоящей нашей работе морфологические исследования ткани миокарда не выполнялись, но результаты наших предыдущих исследований на крысах с четырехмесячной НЭ вполне согласуются с данными S. Chupra и соавторов (2018) [9]. Мы также выявляли преимущественное развитие фиброза в периаартериальных областях миокарда при нарастании толщины кардиомиоцитов и площади их ядер (рис. 2) [18, 19].

В таком контексте и наши данные, и результаты цитируемой выше работы американских авторов могут наводить на мысль о том, что ремоделирование миокарда в ответ на уменьшение массы функционирующих нефронов первоначально, как и следовало ожидать, проявляется в гипертрофии и, возможно, гиперплазии миокарда. Позже начинает формироваться фиброз. Однако развитие фиброза миокарда у крыс с 5/6 НЭ не отменяет ги-

пертрофию. С определенного этапа эти процессы протекают параллельно [20]. При этом не исключено, что в процессах миокардиальной гипертрофии в какой-то мере участвует миРНК-21. Последнее подтверждается тем, что ингибция миРНК-21 существенно не уменьшала выраженность соединительной ткани, но снижала степень гипертрофии кардиомиоцитов у крыс с 5/6 НЭ [9]. Возможно, что влияние миРНК-21 на ремоделирование миокарда при сокращении массы функционирующих нефронов частично опосредуется через подавление рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом альфа (peroxisome proliferator-activated receptor alpha — PPAR α), которые играют важную роль в метаболизме жирных кислот, или пролиферацию фибробластов через CADM1/STAT3 путь [9, 21–26].

Заключение

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, в комплексе с результатами других авторов указывают на потенциальную роль микроРНК-21 в развитии концентрического ремоделирования левого желудочка при сокращении числа функционирующих нефронов. Тем не менее конкретные механизмы участия данной микроРНК в патогенезе перестройки мышцы сердца в такой ситуации требуют дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ichii O, Horino T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals. *J Toxicol Pathol.* 2018;31(1):23–34. doi:10.1293/tox.2017-0051
2. Yuan J, Chen H, Ge D, Xu Y, Xu H, Yang Y et al. Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(6):2207–2219. doi:10.1159/000479995
3. Камышова Е. С., Бобкова И. Н. МикроРНК при хроническом гломерулонефрите: перспективные биомаркеры для диагностики и оценки прогноза. *Терапевтический архив.* 2017;89(6):89–96. [Kamyshova ES, Bobkova IN. MicroRNA in chronic glomerulonephritis: promising biomarkers for diagnosis and evaluation of prognosis. *Ther Arch.* 2017;89(6):89–96. In Russian].
4. Камышова Е. С., Бобкова И. Н., Кутырина И. М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):42–50. [Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyrina IM. Current understanding of the role of microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers and targets for targeted therapy. *Saharnyy Diabet = Diabetes.* 2017;20(1):42–50. In Russian].
5. Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, Dulak J. TGF- β 1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8319283. doi:10.1155/2016/8319283
6. Zhong X, Chung AC, Chen HY, Meng XM, Lan HY. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1668–1681.
7. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология.* 2005;9(3):7–15. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum: pathogenetic foundations of preventive nephrology. *Nefrologiya = Nephrology.* 2005;9(3):7–15. In Russian].
8. Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: an up-to-date. *Di Indian Heart J.* 2017;69(2):255–265. doi:10.1016/j.ihj.2017.01.005
9. Chuppa S, Liang M, Liu P, Liu Y, Casati M, Cowley A et al. MicroRNA-21 regulates peroxisome proliferator-activated receptor alpha, a molecular mechanism of cardiac pathology in cardiorenal syndrome type 4. *Kidney Int.* 2018;93(2):375–389. doi:10.1016/j.kint.2017.05.014
10. Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical modulator of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(12):2023–2031.
11. Yacov N, Feldman B, Volkov A, Ishai E, Breitbart E, Mendel I. Treatment with lecinoxoids attenuates focal and segmental glomerulosclerosis development in nephrectomized rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018. 124(2):131–143. doi:10.1111/bcpt.13114
12. Maquigussa E, Paterno JC, de Oliveira Pokorny GH, da Silva Perez M, Varela VA, da Silva Novaes A et al. Klotho and PPAR gamma activation mediate the renoprotective effect of losartan in the 5/6 nephrectomy model. *Front Physiol.* 2018;9:1033. doi:10.3389/fphys.2018.01033
13. Lu J, Liu X, Liao Y, Wang D, Chen J, Li S. Jian-Pi-Yi-Shen formula regulates inflammatory cytokines production in 5/6 nephrectomized rats via suppression of NF- κ B activation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:7203547. doi:10.1155/2018/7203547.eCollection 2018
14. Карабаева А. Ж., Есаян А. М., Каюков И. Г., Парастаева М. М., Береснева О. Н., Котенко Л. В. и др. Влияние спиронолактона на гипертрофию миокарда левого желудочка у крыс Вистар с экспериментальной уремией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008;145(6):659–662. [Karabaeva AZh, Yesayan AM, Kayukov IG, Parastaeva MM, Beresneva ON, Kotenko LV et al. Effect of spironolactone on left ventricular myocardial hypertrophy in Wistar rats with experimental uremia. *Bulleten Eksperimentalnoy Biologii i Mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008;145(6):659–662. In Russian].
15. Береснева О. Н., Парастаева М. М., Иванова Г. Т., Зубина И. М., Кучер А. Г., Каюков И. Г. Оценка кардиопротективного действия малобелковой соевой диеты и уровень неорганических анионов сыворотки крови у спонтанно-гипертензивных крыс с нефрэктомией. *Нефрология.* 2007;11(3):70–76. [Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT, Zubina IM, Kucher AG, Kayukov IG. Assessment of cardioprotective action low protein a soybean diet and level of inorganic anions of blood serum at spontaneous-hypertensive rats with a nephrectomy. *Nefrologiya = Nephrology.* 2007;11(3):70–76. In Russian].
16. Shobeiri N, Adams MA, Holden RM. Vascular calcification in animal models of CKD: A review. *Am J Nephrol.* 2010;31(6):471–481. doi:10.1159/000299794
17. Claramunt D, Gil-Peña H, Fuente R, Hernández-Frías O, Santos F. Animal models of pediatric chronic kidney disease. Is adenine intake an appropriate model? *Nefrologia.* 2015;35(6):517–522. doi:10.1016/j.nefro.2015.08.004
18. Береснева О. Н., Парастаева М. М., Швед Н. В., Иванова Г. Т., Кучер А. Г., Каюков И. Г. и др. Комбинированное влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на ремоделирование миокарда у крыс. *Нефрология.* 2015;19(4):100–107. [Beresneva ON, Parastaeva MM, Shved NV, Ivanova GT, Kucher AG, Kayukov IG et al. Combined effect of age and reduction in the mass of active nephrons on myocardial remodeling in rats. *Nefrologiya = Nephrology.* 2015;19(4):100–107. In Russian].
19. Каюков И. Г., Береснева О. Н., Парастаева М. М., Швед Н. В., Иванова Г. Т., Кучер А. Г. Влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на состояние миокарда и коронарного русла у молодых крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2015;14(4):66–73. [Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM, Shved NV, Ivanova GT, Kucher AG. Influence of age and reduction of the weight of active nephrons on the state of the myocardium and coronary bed in young rats. *Regionarnoe Kровоobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2015;14(4):66–73. In Russian].
20. Dionişio LM, Luvizoto MJ, Gribner C, Carneiro D, Carvalho V, Robes F et al. Biomarkers of cardiorenal syndrome in uremic myocardiopathy animal model. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):105–111. doi:10.1590/2175-8239-JBN-3878

21. Chen C, Lu C, Qian Y, Li H, Tan Y, Cai L et al. Urinary miR-21 as a potential biomarker of hypertensive kidney injury and fibrosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):17737. doi:10.1038/s41598-017-18175-3

22. Zhou TB, Jiang ZP. Role of miR-21 and its signaling pathways in renal diseases. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014;34(5):335–337. doi:10.3109/10799893.2014.896382

23. Chung AC, Lan HY. MicroRNAs in renal fibrosis. *Front Physiol.* 2015;6:50. doi:10.3389/fphys.2015.00050

24. Lv W, Fan F, Wang Y, Gonzalez-Fernandez E, Wang C, Yang L et al. Therapeutic potential of microRNAs for the treatment of renal fibrosis and CKD. *Physiol Genomics.* 2018;50(1):20–34. doi:10.1152/physiolgenomics.00039

25. Cao W, Shi P, Ge JJ. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):88. doi:10.1186/s12872-017-0520-7

26. Topkara VK, Mann DL. Role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(2):171–182. doi:10.1007/s10557-011-6289-5

Информация об авторах

Береснева Ольга Николаевна — старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Зарайский Михаил Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Куликов Александр Николаевич — руководитель отдела клинической физиологии и функциональной диагностики Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Парастаева Марина Магрезовна — старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Иванова Галина Тажимовна — старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Оковитый Сергей Владимирович — заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

Галкина Ольга Владимировна — заведующая лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кучер Анатолий Григорьевич — заместитель директора Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Каюков Иван Глебович — заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Olga N. Beresneva, Senior Researcher, Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandr N. Kulikov, Head, Research and Clinical Research Center, Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Marina M. Parastaeva, Senior Researcher, Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Galina T. Ivanova, Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Institute of Physiology named after I. P. Pavlov;

Sergey V. Okovityi, Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;

Olga V. Galkina, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, the Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anatoly G. Kucher, Vice-director, Scientific Research Clinical Center, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Ivan G. Kayukov, Head, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-06

Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией

Е. В. Севостьянова, Ю. А. Николаев,
И. М. Митрофанов, В. Я. Поляков

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины»,
Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Севостьянова Евгения Викторовна,
ФГБНУ «ФИЦ ФТМ»,
ул. Тимакова, д. 2, г. Новосибирск,
Россия, 630117.
E-mail: luck.nsk@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
24.12.18 и принята к печати 27.02.19.

Резюме

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) часто сочетается с другими заболеваниями, что существенно осложняет ее течение, ухудшает прогноз, осложняет лечебно-профилактические мероприятия. Актуальным является изучение особенностей структуры и формирования полиморбидности (ПМ) при данном заболевании. **Цель исследования** — изучить структуру и степень ПМ при наличии АГ у больных терапевтического профиля в зависимости от возраста и пола. **Материалы и методы.** Проведен анализ 20 560 историй болезней больных АГ и лиц без АГ (мужчин и женщин), жителей Западной Сибири — Новосибирской области, проходивших обследование и лечение в клинике ФГБНУ «ФИЦ ФТМ» города Новосибирска. При исследовании учитывались все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Транснозологическую ПМ оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрификации МКБ-10. **Результаты.** Установлено повышение индекса ПМ у больных АГ по сравнению с больными без АГ на 16,8 %. Среди больных АГ выявлено повышение частоты коморбидных заболеваний системы кровообращения (в возрастной группе 16–39 лет у мужчин — на 46 %; у женщин — на 42,8 %), эндокринной системы, нарушений питания и обмена веществ (в возрастной группе 16–39 лет у мужчин — на 19,3 %, у женщин — на 45,2 %), костно-мышечной системы, мочеполовой системы (у мужчин) и новообразований (у женщин) по сравнению с больными без АГ. **Заключение.** Выявлен высокий показатель транснозологической ПМ у пациентов с АГ и описана ее структура.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморбидность, коморбидность, коморбидные заболевания

Для цитирования: Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я. Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):200–208. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208

Polymorbidity in hypertensive patients

**E. V. Sevostyanova, Yu. A. Nikolaev,
I. M. Mitrofanov, V. Ya. Polyakov**
Federal Research Center of Fundamental
and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:
Evgeniya V. Sevostyanova,
Federal Research Center of Fundamental
and Translational Medicine,
2 Timakova street, Novosibirsk,
630117 Russia.
E-mail: luck.nsk@rambler.ru

Received 24 December 2018;
accepted 27 February 2019.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) is often combined with other diseases, that significantly complicate its course, worsen the prognosis, interfere with the therapeutic and preventive measures. Therefore, assessing the development and structure of polymorbidity (PM) in hypertension is a relevant issue. **Objective.** To study the structure and degree of PM in hypertensive patients depending on age and gender. **Design and methods.** We conducted an analysis of 20 560 case histories of patients with HTN and without HTN (men and women), inhabitants of West Siberia-Novosibirsk region, who underwent examination and treatment at the clinic of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine in Novosibirsk. All identified diagnoses (nosological forms and classes according to the International Classification of Diseases of the 10th revision, ICD-10) were considered. Transnosological PM was assessed by the average number of nosologies corresponding to the three-digit ICD-10 rubric. **Results.** An increase in the PM index by 16,8 % was found in HTN patients compared to patients without HTN. Among HTN patients, there was an increase in the incidence of comorbid diseases of the circulatory system (in the 16–39 age group in men — by 46 %, in women — by 42,8 %), the endocrine system, eating disorders and metabolism (in the age group 16–39 years for men — by 19,3 %, for women — by 45,2 %), the musculoskeletal system, urinary system (for men) and neoplasms (for women) compared with patients without HTN. **Conclusions.** We found a high rate of transnosological PM in HTN patients was found and defined its structure.

Key words: hypertension, polymorbidity, comorbidity, comorbid diseases

For citation: Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, Polyakov VYa. Polymorbidity in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(2):200–208. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208

Введение

Актуальной медико-социальной и экономической проблемой является широкое распространение и рост полиморбидности (ПМ) [1–4]. Взаимовлияние сочетанных патологий изменяет клиническую картину, характер течения заболеваний, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз [1, 5–7]. У таких больных усложняются диагностика, выбор тактики и средств лечения, увеличиваются финансовые затраты на диагностику и лечение, не достигаются целевые результаты. Все это приводит к снижению эффектив-

ности лечения, уменьшению приверженности больного терапии, полипрагмазии, снижению качества жизни, повышенным показателям смертности [1, 6]. Исходя из изложенного, вопросы эффективной профилактики, лечения и долговременного наблюдения у пациентов с множественными хроническими сочетанными заболеваниями представляют собой проблему, стоящую перед здравоохранением и обществом [8].

В последние годы появляется все больше работ, указывающих на влияние социально-экономических факторов, возраста, пола на паттерны ПМ [9, 10], од-

нако гораздо менее изученными остаются вопросы, посвященные анализу структуры ПМ при различных нозологических формах и патогенетическим особенностям формирования ПМ.

Особое значение в формировании ПМ представляют нарушения сердечно-сосудистой системы, которые не только естественным образом оформляются в форме кардиологической патологии, но и определяют развитие заболеваний других физиологических систем, так как именно сердечно-сосудистая система обеспечивает их нормальную жизнедеятельность. Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, основным фактором риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, и сердечной недостаточности и главной причиной цереброваскулярных заболеваний, в том числе мозгового инсульта, является артериальная гипертензия (АГ) [11–13].

Лечебно-профилактические мероприятия при АГ значительно осложняются наличием множественной сопутствующей патологии при этом заболевании. При АГ отмечается большое количество синтропий, к наиболее распространенным из которых относят: ишемическую болезнь сердца, инсульт, сахарный диабет, дислипидемию и ожирение [14, 15], что существенно влияет на стоимость лечения, прогноз и качество жизни пациентов [15]. Клинически важными коморбидностями при АГ являются цереброваскулярные заболевания, дорсопатия позвоночника, атеросклероз артерий каротидного бассейна. Коморбидность АГ с дорсопатией шейного отдела позвоночника и атеросклеротическим поражением сонных артерий может существенно снижать кровоснабжение головного мозга и способствовать цереброваскулярным ишемическим осложнениям, что влияет на прогноз заболеваний [16, 17].

Несмотря на значимость учета коморбидных состояний при АГ, на сегодняшний день большинство лечебных и профилактических подходов при АГ носят преимущественно мононозологический характер, и большинство руководств разработано для изолированной АГ, что представляет собой наибольшие трудности при ведении таких больных. Несмотря на интерес исследователей к проблеме ПМ, работы по изучению структуры множественной патологии при АГ единичны. Вместе с тем это могло бы явиться основой для разработки практических рекомендаций.

Цель исследования — изучить структуру и степень ПМ при наличии АГ у больных терапевтического профиля.

Материалы и методы

Проводилось обсервационное аналитическое поперечное (одномоментное) исследование. Критерии для включения в исследование: больные, находившиеся на обследовании и лечении в клинике ФГБНУ «ФИЦ ФТМ» города Новосибирска, терапевтического профиля, с 2003 по 2018 годы, мужчины и женщины в возрасте от 16 до 92 лет, постоянно проживающие в Западной Сибири — Новосибирской области.

Объектом исследования явились 20 560 историй болезни. Метод создания выборки был систематическим. Отбор осуществлялся при помощи 5 разрядных таблиц случайных чисел. В исследование отбирался каждый третий пациент методом случайного отбора. В результате клиническая выборка пациентов составила 8 202 мужчин, из них — 4 446 мужчин с АГ и 3 756 мужчин без АГ и 12 358 женщин, из них — 6 013 женщин с АГ и 6 345 женщин без АГ.

Верификация диагноза у обследованных лиц осуществлялась в условиях стационара с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. При исследовании учитывались все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Транснозологическую ПМ оценивали по среднему количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрификации МКБ-10. Для анализа полученных результатов всех обследованных пациентов разделили на 3 подгруппы в зависимости от возраста: 16–39 лет, 40–59 лет, 60 лет и старше.

Все включенные в обследование лица дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Статистический анализ результатов проводился средствами пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm SE$) или частоты случаев и встречаемости признака (число человек, %). Для сравнительного анализа различий между значениями показателей ПМ у больных при наличии и отсутствии АГ использовали t-критерий Стьюдента. Статистическая значимость отличий частоты нозологических клас-

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ КЛАССОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ПО МКБ-10) У МУЖЧИН — БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Таблица 1

Класс МКБ	16–39 лет			40–59 лет			60 и старше		
	1-я группа (больные с АГ) (n = 502)	2-я группа (больные без АГ) (n = 1263)	р 1–2-я группа	1-я группа (больные с АГ) (n = 2335)	2-я группа (больные без АГ) (n = 1674)	р 1–2-я группа	1-я группа (больные с АГ) (n = 1609)	2-я группа (больные без АГ) (n = 819)	р 1–2-я группа
Класс II (новообразования)	6 (1,2%)	15 (1,2%)	0,9861	58 (2,5%)	60 (3,6%)	0,0427	102 (6,3%)	66 (8,1%)	0,0982
Класс IV (болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ)	174 (34,7%)	195 (15,4%)	< 0,0001	1044 (44,7%)	429 (25,6%)	< 0,0001	574 (35,7%)	255 (31,1%)	0,0238
Класс IX (болезни системы кровообращения)	317 (63,1%)	216 (17,1%)	< 0,0001	2126 (91,0%)	917 (54,8%)	< 0,0001	1549 (96,3%)	713 (87,1%)	< 0,0001
Класс X (болезни органов дыхания)	185 (36,9%)	432 (34,2%)	0,2832	620 (26,6%)	466 (27,8%)	0,3992	446 (27,7%)	211 (25,8%)	0,3191
Класс XI (болезни органов пищеварения)	364 (72,5%)	882 (69,8%)	0,2615	1620 (69,4%)	1217 (72,7%)	0,0235	1054 (65,5%)	500 (61,1%)	0,0327
Класс XIII (болезни костно- мышечной системы и соединительной ткани)	284 (56,6%)	641 (50,8%)	0,0277	1637 (70,1%)	1163 (69,5%)	0,6831	990 (61,5%)	503 (61,4%)	0,9618
Класс XIV (болезни мочеполовой системы)	158 (31,5%)	334 (26,4%)	0,0311	1132 (48,5%)	689 (41,2%)	< 0,0001	1031 (64,1%)	470 (57,4%)	0,0013

Примечание: МКБ — Международная классификация болезней.

сов между группами с наличием и отсутствием АГ (АГ-/АГ) определялась z-критерием, а между возрастными группами — z-критерием с поправкой Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при 5-процентном уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Установлена высокая распространенность коморбидной патологии среди пациентов терапевтической клиники, мужчин и женщин разных возрастных групп. Среди мужчин наиболее часто встречалась сочетанная патология: в возрастной группе 16–39 лет — болезни органов пищеварения (69,8–72,5%), в возрастных группах 40–59 лет и 60 лет и старше — болезни системы кровообращения (54,8–91,0% и 87,1–96,3% соответственно) (табл. 1).

Среди женщин наиболее часто встречалась сочетанная патология: в возрастной группе 16–39 лет — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (56,7–73,6%); в возрастной группе 40–59 лет — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (77,4–80,5%); в возрастной группе 60 лет и старше — болезни системы кровообращения (89,0–98,3%) (табл. 2).

Исследование степени выраженности ПМ у больных терапевтического профиля выявило более высокий (на 16,8%) показатель трансоэологической ПМ у больных при наличии АГ ($6,25 \pm 0,03$) по сравнению с больными без АГ ($5,20 \pm 0,03$) ($p < 0,00001$).

При анализе структуры ПМ в зависимости от наличия или отсутствия АГ у мужчин разного возраста выявлено значимое повышение частоты сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы у больных разных возрастных групп при наличии АГ по сравнению с пациентами с отсутствием АГ. У мужчин при наличии АГ сочетанные заболевания системы кровообращения встречались чаще, чем у больных без АГ: в возрастной группе 16–39 лет — на 46%; в возрастной группе 40–59 лет — на 36,2%; в возрастной группе 60 лет и старше — на 9,2% (табл. 1).

У мужчин заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ в случае наличия АГ встречались значимо чаще, чем у пациентов с отсутствием АГ: в возрастных группах 16–39 лет — на 19,3%, 40–59 лет — на 19,1%, в группе 60 лет и старше — на 4,6%.

Следующей сочетанной патологией, чаще встречающейся у мужчин с АГ, была патология мочеполовой системы. В возрастной группе 16–39 лет данный класс заболеваний встречался на 5,1%

чаще, чем у больных без АГ, в возрастной группе 40–59 лет — на 7,3%, в возрастной группе 60 лет и старше — на 6,7%.

Сопутствующая патология костно-мышечной системы и соединительной ткани встречалась чаще у мужчин с АГ, чем при ее отсутствии, только в возрастной группе 16–39 лет. Частота сочетанной патологии органов пищеварения у мужчин в группе пациентов 40–59 лет была выше на 3,3% при отсутствии АГ, чем при наличии АГ, а в возрастной группе 60 лет и старше выше на 4,4% — у пациентов с АГ.

При анализе частоты коморбидной патологии в зависимости от наличия или отсутствия АГ у женщин получены следующие данные. Во всех возрастных группах женщин, так же как и мужчин, было выявлено значимое повышение частоты сочетанных заболеваний системы органов кровообращения при наличии АГ, чем при ее отсутствии: в возрастной группе 16–39 лет — на 42,8%, в возрастной группе 40–59 лет — на 39,3%, в возрастной группе 60 лет и старше — на 9,3% (табл. 2).

Сочетанные заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ также встречались чаще у женщин с АГ, чем у женщин без АГ. Это отмечалось во всех возрастных группах. При наличии АГ заболевания данного класса встречались чаще, чем у больных без АГ: в возрастной группе 16–39 лет — на 45,2%, в возрастной группе 40–59 лет — на 10,1%, в возрастной группе 60 лет и старше — на 7,3%.

У женщин с АГ в возрастных группах 16–39 лет и 40–59 лет чаще встречались новообразования, чем у женщин без АГ: на 10,6% и на 3,1% соответственно.

Коморбидные заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани среди женщин выявлялись чаще при наличии АГ в возрастных группах 16–39 лет — на 16,9%, и 40–59 лет — на 3,1%.

Обсуждение

В данном исследовании выявлена повышенная частота сочетанных заболеваний сердечно-сосудистой системы при наличии АГ, что согласуется с данными о том, что АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии [11–13, 18]. Известно, что повышенное артериальное давление играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудистой системы. АГ у пациентов через повышенное давление на стенки крупных и средних артерий способствует повреждению эндотелия, запуская патогенетический каскад ате-

Таблица 2

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ КЛАССОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ПО МКБ 10) У ЖЕНЩИН — БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Класс МКБ	16–39 лет			40–59 лет			60 и старше		
	1-я группа (больные с АГ) (n = 212)	2-я группа (больные без АГ) (n = 1810)	р 1–2-я группа	1-я группа (больные с АГ) (n = 2824)	2-я группа (больные без АГ) (n = 3012)	р 1–2-я группа	1-я группа (больные с АГ) (n = 2977)	2-я группа (больные без АГ) (n = 1523)	р 1–2-я группа
Класс II (новообразования)	31 (14,6%)	72 (4,0%)	< 0,0001	629 (22,3%)	578 (19,2%)	0,0035	234 (7,9%)	131 (8,6%)	0,4164
Класс IV (болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ)	113 (53,3%)	419 (23,1%)	< 0,0001	1695 (60,0%)	1332 (44,2%)	< 0,0001	1768 (59,4%)	794 (52,1%)	< 0,0001
Класс IX (болезни системы кровообращения)	108 (50,9%)	147 (8,1%)	< 0,0001	2519 (89,2%)	1503 (49,9%)	< 0,0001	2926 (98,3%)	1356 (89,0%)	< 0,0001
Класс X (болезни органов дыхания)	75 (35,4%)	592 (32,7%)	0,4289	770 (27,3%)	856 (28,4%)	0,3489	594 (20,0%)	339 (22,3%)	0,0720
Класс XI (болезни органов пищеварения)	135 (63,7%)	1172 (64,8%)	0,4289	1875 (66,4%)	2035 (67,6%)	0,3298	1958 (65,8%)	1093 (71,8%)	< 0,0001
Класс XIII (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани)	156 (73,6%)	1027 (56,7%)	< 0,0001	2274 (80,5%)	2331 (77,4%)	0,0037	2226 (74,8%)	1123 (73,7%)	0,4235
Класс XIV (болезни мочеполовой системы)	80 (37,7%)	612 (33,8%)	0,2574	1119 (39,6%)	1128 (37,5%)	0,0995	1498 (50,3%)	739 (48,5%)	0,2532

Примечание: МКБ — Международная классификация болезней.

росклероза, который существенно ускоряется при наличии у больных сопутствующей патологии [13]. По нашему мнению, именно атеросклеротическое поражение сосудов может рассматриваться в качестве объединяющего патологического процесса в формировании сердечно-сосудистой ПМ. Атеросклероз сопровождается эндотелиальной дисфункцией, нарушением реологии крови, стенозированием сосудов, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию АГ, многочисленным микроциркуляторным нарушениям, ишемии и нарушениям функции внутренних органов [13]. В современной клинической практике ультразвуковая оценка состояния стенки сонных артерий, комплекса интима-медиа, выявление атеросклеротических изменений этой локализации рассматривается как важный элемент кардиоваскулярной ризометрии у больных АГ [19].

Ранее нами была показана прямая связь роста ПМ с повышением распространенности основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: АГ, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии [20]. Учитывая эти данные, формирование сердечно-сосудистой ПМ при АГ может рассматриваться в рамках сердечно-сосудистого континуума. В настоящее время сердечно-сосудистый континуум рассматривается как непрерывная последовательность событий — от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний к развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца, ремоделированию миокарда, что в конечном итоге приводит к его дисфункции, развитию сердечной недостаточности и смерти [21]. Участие процессов воспаления в патогенезе атеросклероза существенно расширяет спектр коморбидной патологии, негативно влияющей на состояние сосудистой стенки и прогрессирование сердечно-сосудистого континуума [22]. Патогенетические взаимосвязи воспаления, метаболических нарушений, окислительного стресса рассматриваются как один из основных стержней полиморбидной патологии [23].

В тесной связи с сердечно-сосудистой патологией находится и патология почек, которая в настоящем исследовании также часто встречалась в структуре ПМ у больных АГ (преимущественно у мужчин). Данные результаты согласуются с литературными данными о том, что АГ — это фактор риска развития хронической болезни почек, которая часто встречается при АГ и развивается одновременно с поражением других органов-мишеней [11, 12].

В нашем исследовании установлено также повышение частоты заболеваний эндокринной систе-

мы и нарушений метаболизма при наличии АГ. Показано наличие сильной связи между развитием АГ и сахарного диабета, двух патологий, взаимодополняющих друг друга во влиянии на прогрессирование поражения органов-мишеней [11, 12]. Связь АГ с метаболическими расстройствами обусловлена тем, что это заболевание является одним из основных компонентов метаболического синдрома. Взаимосвязь основных компонентов метаболического синдрома подробно описана в литературе [24]. В тесной ассоциации с метаболическими нарушениями находится и патология костно-мышечного аппарата, которая в нашем исследовании выявлена чаще у больных при наличии АГ. Эти результаты находятся в соответствии с данными других исследователей, указывающих на то, что заболевания костно-мышечного аппарата являются распространенными компонентами полиморбидных кластеров [2].

Мы полагаем, что метаболический синдром может рассматриваться одновременно и как клинический пример ПМ, и в то же время — как важнейшее патогенетическое звено в цепи формирования синдрома. Представляется обоснованным предложение ряда авторов [24] рассматривать формирующуюся в условиях наличия метаболического синдрома ПМ в тесной связи с так называемым «метаболическим континуумом» (по аналогии с сердечно-сосудистым континуумом), при котором имеющиеся в данной клинической ситуации заболевания (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, эндокринной системы и других) должны изучаться не только в статике, но и в динамике и во взаимодействии друг с другом.

Полученные нами результаты созвучны с выводами других, преимущественно зарубежных авторов, отдельно выделяющих «кардиометаболическую полиморбидность», включающую в себя сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца и инсульт [25, 26], а также с работами, демонстрирующими, что наиболее распространенными коморбидностями при АГ являются: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение [14], а наиболее частой комбинацией заболеваний при ПМ — АГ, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и остеоартроз [1].

В последние годы начинает формироваться представление об АГ не столько как о заболевании, характеризующемся изолированным повышенным уровнем артериального давления, сколько как о сложном многофакторном заболевании. Учитывая это, анализируя полученные данные, можно предположить, что АГ является важнейшим патогенетиче-

ским звеном формирования ПМ, вовлекающим патологические изменения на системно-регуляторном, метаболическом и клеточном уровнях.

Сильной стороной настоящего исследования является относительно большая репрезентативная выборка больных терапевтического профиля, пребывающих в стационаре, и включение в исследование данных о величинах показателей трансназальной ПМ и особенностях ее структуры у больных при наличии АГ. Некоторые ограничения связаны с определенным лимитированным набором анализируемых классов заболеваний. Более полная картина структуры ПМ может быть представлена в последующих исследованиях с привлечением анализа других классов заболеваний и отдельных нозологий внутри классов. Тем не менее в данном исследовании был проведен анализ основных классов заболеваний, что позволило описать «костяк» ПМ. К ограничениям статьи можно также отнести то, что анализ проведен на пациентах стационара, которые, возможно, имеют более отягощенный анамнез, чем амбулаторные пациенты и лица, имеющие недиагностированную АГ.

Заключение

Выявлены особенности частоты и структуры полиморбидной патологии у больных при наличии АГ в зависимости от возраста и пола. Установлено, что у данной группы людей, кроме известных синдрома с болезнями органов кровообращения, эндокринной и мочеполовой систем, значимо чаще встречается патология костно-мышечной системы, системы органов пищеварения и новообразования в отдельных возрастных группах, что требует изучения особенностей патогенеза данных коморбидностей с целью разработки новых технологий персонализированных подходов к профилактике, лечению и реабилитации.

В целом результаты данного исследования представляют научно-практический интерес и указывают на то, что важнейшими задачами при проведении профилактики и лечения АГ, наряду со снижением артериального давления до целевого уровня, коррекцией факторов риска и защитой органов-мишеней, являются профилактика и лечение коморбидных заболеваний. Необходимо последовательно осуществлять переход с «болезнь-ориентированной» на «пациент-ориентированную» терапию и профилактику.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):142–151. doi:10.1370/afm.1337
2. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury Ch, Blom J, Freitag M et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7): e102149. doi:10.1371/journal.pone.0102149
3. Roberts KC, Rao DP, Bennett TL, Loukine L, Jayaraman GC. Prevalence and patterns of chronic disease multimorbidity and associated determinants in Canada. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2015;35(6):87–94. doi:10.24095/hpcdp.35.6.01
4. Excoffier S, Paschoud A, Haller DM, Herzig L. Multimorbidity in family medicine. *Rev Med Suisse*. 2016;12(518):917–921.
5. Zygmuntowicz M, Owczarek A, Elibol A, Chudek J. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(7–8):333–340. doi:10.20452/pamw.1345
6. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:130–138. doi:10.1016/j.archger.2016.07.008
7. Exner A, Kleinstäuber M, Maier W, Fuchs A, Petersen JJ, Schäfer I et al. Cross-cultural validation of the German version of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in multimorbid elderly people. *Qual Life Res*. 2018;27(10):2691–2697. doi:10.1007/s11136-018-1924-2
8. Onder G, Palmer K, Navickas R, Jureviciene E, Mammarella F, Strandzheva M et al. Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS). *Eur J Intern Med*. 2015;26(3):157–159. doi:10.1016/j.ejim.2015.02.020
9. Schäfer I, Hansen H, Schön G, Höfels S, Altiner A, Dahlhaus A et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:89. doi:10.1186/1472-6963-12---89
10. Scherer M, Hansen H, Gensichen J, Mergenthal K, Riedel-Heller S, Weyerer S et al. Association between multimorbidity patterns and chronic pain in elderly primary care patients: a cross-sectional observational study. *BMC FAM Pract*. 2016;17:68. doi:10.1186/s12875-016-0468-1
11. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Под ред. И. Е. Чазовой, Е. В. Ощепковой, А. Н. Rogozовой и др. *Кардиологический вестник*. 2015;1:3–30. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. Ed. by IE Chazova, EV Oshchepkova, AN Rogozova et al. *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Bulletin*. 2015;1:3–30. In Russian].
13. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Аналит. Вестн*. 2015;44(597):4–9 [Chazova IE, Oshchepkova EV. On the actual problems of the fight against cardiovascular diseases. *Analiticheskij Vestnik = Analytical Bulletin*. 2015;44(597):4–9. In Russian].
14. Noh J, Kim HC, Shin A, Yeom H, Jang SY, Lee JH et al. Prevalence of comorbidity among people with hypertension: the Korea national health and nutrition examination survey 2007–2013. *Korean Circ J*. 2016;46(5):672–680. doi:10.4070/kcj.2016.46.5.672

15. Park C, Fang J, Hawkins NA, Wang G. Comorbidity status and annual total medical expenditures in U.S. hypertensive adults. *Am J Prev Med.* 2017;53(6S2):172–181. doi:10.1016/j.amepre.2017.07.014

16. Замерград М. В., Парфенов В. А., Яхно Н. Н., Мельников О. А., Морозова С. В. Диагностика системного головокружения в амбулаторной практике. *Неврологический журнал.* 2014;2(19):23–29. [Zamergrad MV, Parfenov VA, Yakhno NN, Melnikov OA, Morozova SV. Diagnosis of systemic vertigo in outpatient practice. *Nevrologicheskij Zhurnal = Neurological Journal.* 2014;2(19):23–29. In Russian].

17. Asmar R. Effects of treatment on arterial stiffness and central blood pressure — points to consider. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(2):105–106. doi:10.1111/jch.12477

18. Bromfield S, Muntner P. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(3):134–136. doi:10.1007/s11906-013-0340-9

19. Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(12):929–934. doi:10.1016/j.rec.2013.05.030

20. Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я., Долгова Н. А. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии трансонологической полиморбидной патологии в современной терапевтической клинике. *Клиническая медицина.* 2017;8:735–741. [Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, Polyakov VYa, Dolgova NA. The role of risk factors for chronic non-infectious diseases in the development of transnosological polymorbid pathology in a modern therapeutic clinic. *Klinicheskaya Medicina = Clinical Medicine.* 2017;8:735–741. In Russian].

21. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Болдуева С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. *Клинические рекомендации, 2017. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6):5–56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 [Oganov RG, Denisov IN, Simanenko VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA et al. Comorbid pathology in clinical practice. *Clinical recommendations, 2017. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):5–56. In Russian].

22. Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):199–211. doi:10.1038/nrcardio.2015.5

23. Schöttker B, Saum K.U, Jansen EH, Holleczer B, Brenner H. Associations of metabolic, inflammatory and oxidative stress markers with total morbidity and multi-morbidity in a large cohort of older German adults. *Age Ageing.* 2016;45(1):127–135. doi:10.1093/ageing/afv159

24. Ефремов Л. И., Комиссаренко И. А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;106 (6):4–7. [Efremov LI, Komissarenko IA. Metabolic continuum and polymorbidity in geriatrics. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;106(6):4–7. In Russian].

25. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *J Am Med Assoc.* 2015;314(1):52–60. doi:10.1001/jama.2015.7008

26. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Tabak A, Shipley M, Dugravot A et al. Clinical, socioeconomic and behavioural factors at age 50 years and risk of cardiometabolic multimorbidity and

mortality: a cohort study. *PLoS Med.* 2018;15(5):e1002571. doi:10.1371/journal.pmed.1002571

Информация об авторах

Севостьянова Евгения Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований ФГБНУ «ФИЦ ФТМ», e-mail: luck.nsk@rambler.ru;

Николаев Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, исполняющий обязанности заместителя директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований ФГБНУ «ФИЦ ФТМ», e-mail: nicol@centercem.ru;

Митрофанов Игорь Михайлович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ ФТМ», e-mail: mim@mail.ru;

Поляков Владимир Яковлевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований ФГБНУ «ФИЦ ФТМ», e-mail: vpolyakov15@mail.ru.

Author information

Evgeniya V. Sevostyanova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of the Pathogenesis of Somatic Diseases, Department of Medical and Environmental Studies, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: luck.nsk@rambler.ru;

Yuriy A. Nikolaev, MD, PhD, DSc, Chief Scientific Researcher, Acting Deputy Director for Scientific and Medical Work, Head, Laboratory of the Pathogenesis of Somatic Diseases, Department of Medical and Environmental Studies, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: nicol@centercem.ru;

Igor M. Mitrofanov, MD, PhD DSc, Leading Researcher, Laboratory of the Pathogenesis of Somatic Diseases, Department of Medical and Environmental Studies, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: mim@mail.ru;

Vladimir Ya. Polyakov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of the Pathogenesis of Somatic Diseases, Department of Medical and Environmental Studies, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, e-mail: vpolyakov15@mail.ru.