

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

Ротарь О. П. (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)

Шапиро 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 — 5000 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

Rotar O. P. (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** Толкунова К. М., Могучая Е. В., Ротарь О. П. **Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний**
- 133** Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Ерусланова К. А., Доготарь О. А., Рыльцева Л. П., Лызлова Н. Ю., Щепин Н. А., Котовская Ю. В. **Влияние различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения**
- 146** Гайсин И. Р., Исхакова А. С. **Диагностика и лечение гипертензивных состояний беременности**
- 170** Могучая Е. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Алиева А. С., Орлов А. В., Васильева Е. Ю., Конради А. О. **Распространенность поражения сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде жизни у жителей блокадного Ленинграда**
- 180** Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Каюмова М. М. **Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужчин молодого возраста: пятнадцатилетние тренды**
- 188** Евсевьева М. Е., Еремин М. В., Ростовцева М. В., Фурсова Е. Н., Русиди А. В., Галькова И. Ю., Кудрявцева В. Д. **Фенотипы сосудистого старения по данным VaSera-скрининга у молодых людей с наличием артериальной гипертензии. Место дисплазии соединительной ткани**
- 206** Бражник В. А., Минушкина Л. О., Галявич А. С., Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Космачева Е. Д., Затеишчиков Д. А. **Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца**

Content:

- 122** Tolkunova K. M., Moguchaia E. V., Rotar O. P. **Transgenerational inheritance: understanding the etiology of a disease**
- 133** Dudinskaya E. N., Machekhina L. V., Eruslanova K. A., Dogotar O. A., Ryltseva L. P., Lyzlova N. Yu., Shchepin N. A., Kotovskaya Yu. V. **The impact of various antihypertensive medications on vascular aging**
- 146** Gaisin I. R., Iskhakova A. S. **Diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: a narrative review**
- 170** Moguchaia E. V., Rotar O. P., Boyarinova M. A., Alieva A. S., Orlov A. V., Vasilieva E. Yu., Konradi A. O. **Long-term cardiovascular damage in Leningrad Siege survivors**
- 180** Akimova E. V., Akimov M. Yu., Kayumova M. M. **Prevalence of hypertension among young men: fifteen-year trends**
- 188** Evseyeva M. E., Eremin M. V., Rostovtseva M. V., Fursova E. N., Rusydi A. V., Gal'kova I. Yu., Kudryavtseva V. D. **Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia**
- 206** Brazhnik V. A., Minushkina L. O., Galyavich A. S., Khasanov N. R., Chichkova M. A., Kosmacheva E. D., Zateyshchikov D. A. **Visit-to-visit blood pressure variability in patients after acute coronary syndrome**

Содержание:

- 216** Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Ушаков А. В., Егорова Е. А., Дормидор А. Г. **Безопасность антигипертензивных препаратов. Ретроспективный анализ региональной базы данных извещений о нежелательных реакциях**
- 229** Вахненко Ю. В., Доровских И. Е., Поляков Д. С., Гордиенко Е. Н., Бруева О. Н. **Случай первичной диагностики выраженной коарктации аорты у взрослого пациента**
- 239** Лукьянова И. Ю., Булач Т. П., Семенова О. И. **Синдром эктопической продукции адrenoкортикотропного гормона с гиперкортицизмом**
- 247** Кочергина А. М., Барбараш О. Л. **Возможности и перспективы применения азилсартана медоксомила у пациентов с сахарным диабетом**

Content:

- 216** Matveev A. V., Krasheninnikov A. E., Ushakov A. V., Egorova E. A., Dormidor A. G. **The safety of antihypertensive drugs. Retrospective analysis of adverse reactions based on a regional database**
- 229** Vakhnenko J. V., Dorovskikh I. E., Polyakov D. S., Gordienko E. N., Bruyeva O. N. **Case of primary diagnosis of pronounced aortic coarctation in an adult patient**
- 239** Lukianova I. Y., Bulach T. P., Semenova O. I. **Syndrome of ectopic production of the adrenocorticotrophic hormone with hypercorticism**
- 247** Kochergina A. M., Barbarash O. L. **Azilsartan medoxomil: opportunities and prospects in diabetes mellitus**



Глубокоуважаемые читатели!

Прошедший год не только консолидировал наши возможности и усилия по борьбе с коронавирусной инфекцией, но также показал, что «сердце нельзя поставить на паузу». Именно так звучит призыв Европейского общества кардиологов для повышения внимания к сердечно-сосудистым заболеваниям, которые сохраняют лидирующую позицию среди причин заболеваемости и смертности. По результатам исследования Глобального бремени заболеваний в 204 странах, артериальная гипертензия вышла на первое место среди факторов риска по количеству преждевременных смертей во всем мире — 10,8 миллиона ежегодно.

В настоящем выпуске журнала «Артериальная гипертензия» освещен не только возрастной континуум сердечно-сосудистой патологии (гипертонические состояния у беременных, динамика распространенности артериальной гипертензии и скрининг у молодых людей, поражение органов-мишеней у пожилых), но и такие темы, как трансгенерационные механизмы наследования и сосудистое старение. Обзор о трансгенерационных эффектах наследования раскрывает фенотипические адаптивные механизмы, передающиеся через поколения, и возможности предсказания специфической восприимчивости к заболеваниям или воздействию негативных факторов окружающей среды. Оценка сосудистого старения поможет своевременно провести профилактические мероприятия даже среди молодых людей независимо от уровня их исходного артериального давления, а обзор о влиянии различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения по-

зволит не ошибиться с выбором медикаментозного лечения. Также представляются полезными данные ретроспективного анализа региональной базы данных извещений о нежелательных реакциях, что позволит улучшить качество жизни и приверженность пациентов.

Согласно вышеупомянутому исследованию Глобального бремени болезней, наибольшее совокупное воздействие на здоровье оказывает резкое повышение метаболических рисков (например, ожирение является причиной около 5 миллионов смертей ежегодно). Данный факт подчеркивает, с одной стороны, актуальность изучения предикторов сохранения метаболического здоровья как благоприятного интегративного показателя на популяционном уровне, а с другой стороны, необходимость подбора эффективного антигипертензивного препарата у пациента с сахарным диабетом.

Надеюсь, что представленные статьи вызовут интерес как с научной, так и практической точки зрения.

Желаю вам и вашим близким здоровья и благополучия!

С уважением,

д. м. н., главный научный сотрудник НИЛ
эпидемиологии неинфекционных заболеваний
Института сердца и сосудов
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
О. П. Ротарь

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.1

Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний

К. М. Толкунова, Е. В. Могучая, О. П. Ротарь
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
14.03.21 и принята к печати 27.04.21.*

Резюме

Результаты большого количества наблюдений позволяют предполагать, что окружающая среда оказывает влияние на организм без вовлечения генетических механизмов. Изучение роли эпигенетики в основных процессах развития и физиологии значительно расширяет наше понимание биологии организма. В настоящее время одной из актуальных тем для изучения возможностей предотвращения развития заболеваний является исследование трансгенерационных эффектов — когда не только генетические, но и фенотипические адаптивные механизмы передаются через поколения. Накопленные данные свидетельствуют о том, что влияние факторов окружающей среды (вредные привычки, стресс, избыточное или недостаточное питание, кишечная микробиота и другие) в период раннего развития может способствовать эпигенетическому трансгенерационному наследованию фенотипической изменчивости. Эпигенетические процессы могут изменять экспрессию генов, что, в свою очередь, может или повысить восприимчивость, или способствовать развитию толерантности к заболеваниям в следующих поколениях. Эпигенетические биомаркерные сигнатуры могут быть использованы в будущем в качестве диагностического инструмента для оценки наличия у человека специфической восприимчивости к заболеваниям или воздействию токсикантов окружающей среды. В настоящем обзоре обсуждаются молекулярно-генетические механизмы трансгенерационного наследования и влияние различных факторов риска.

Ключевые слова: эпигенетика, эпимутация, эпигенетическое трансгенерационное наследование, поколение, факторы риска

Для цитирования: Толкунова К. М., Могучая Е. В., Ротарь О. П. Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):122–132. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132

Transgenerational inheritance: understanding the etiology of a disease

K. M. Tolkunova, E. V. Moguchaia, O. P. Rotar
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Oxana P. Rotar,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-37-56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Received 14 March 2021;
accepted 27 April 2021.*

Abstract

Observational results suggest that environment has a great impact on physiology but these phenomena cannot be explained by genetic mechanisms alone. The epigenetic studies broadens our knowledge about development and physiology. Currently, the topical issues are transgenerational effects which imply transmission through generations both genetic and phenotypic adaptive mechanisms. The accumulated data indicate that the influence of environmental factors (bad habits, stress, excessive or insufficient nutrition, microbiota and others) at early stages of development can contribute to the epigenetic transgenerational inheritance of phenotypic variability. Epigenetic processes can alter gene expression, which in turn can either increase vulnerability or contribute to the development of disease tolerance in future generations. Epigenetic biomarker signatures can be considered as a future diagnostic tool for assessing person's specific susceptibility to disease or exposure to environmental toxicants. The current review discusses the molecular genetic mechanisms of transgenerational inheritance and the influence of various risk factors.

Key words: epigenetics, epimutation, epigenetic transgenerational inheritance, generation, risk factors

For citation: Tolkunova KM, Moguchaia EV, Rotar OP. Transgenerational inheritance: understanding the etiology of a disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):122-132. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132

Введение

Несмотря на то, что большая часть законов наследования уже описана, недавние исследования показывают, что наследование фенотипических признаков может также происходить через негенетические факторы, в частности через эпигенетические механизмы, которые могут проявлять свои эффекты через поколения (трансгенерационное наследование). Эпигенетические процессы являются неотъемлемой частью нормальной биологии и имеют решающее значение для того, чтобы организм мог реагировать на окружающую среду изменениями в экспрессии генов, а также позволяют стволовым клеткам развиваться в дифференцированный тип клеток [1].

Влияние факторов окружающей среды, таких как токсиканты, неправильное питание или стресс,

может способствовать эпигенетическому трансгенерационному наследованию фенотипической изменчивости, которая может способствовать развитию заболеваний [2]. Эпигенетические процессы имеют решающее значение для реагирования организма на окружающую среду изменениями в экспрессии генов, которые, в свою очередь, могут или повысить восприимчивость, или способствовать развитию толерантности к заболеваниям в следующих поколениях [3].

Молекулярно-эпигенетические механизмы трансгенерационного наследования

Эпигенетическое трансгенерационное наследование — это наследование эпигенетической информации, опосредованное зародышевой линией,

между поколениями при отсутствии постоянного прямого воздействия окружающей среды, приводящего к фенотипической изменчивости. В литературе описано два вида наследственности. Во-первых, наследственность между поколениями, которая возникает в результате прямого воздействия, когда зародышевая клетка получает внешние сигналы и переводит их в эпигенетические изменения. Сохранение этих изменений после оплодотворения и раннего развития лежит в основе фенотипической или метаболической вариабельности, и в этом случае риск развития заболевания может быть различным у потомства по сравнению с его родителями. Например, когда беременная мать (F0) подвергается воздействию неблагоприятного фактора окружающей среды, это может оказать влияние на потомство (F1), а также на внуков (F2) в результате внутриутробного воздействия на развивающийся эмбрион (F1) или развивающуюся половую клетку (позже F2). С другой стороны, прямое воздействие в жизни отца (F0) может повлиять на его потомство (F1) через эпигенетические изменения в его сперме. Во-вторых, трансгенерационное наследование — это явление, при котором эффекты проявляются в неэкспонированном поколении [4]. При внутриутробном воздействии поколение F3 будет первым поколением, которое приобретет трансгенерационный фенотип. Интересно, что хотя данный механизм еще не полностью описан, эпигенетические эффекты, являющиеся трансгенерационными, могут лежать в основе устойчивых и эволюционно важных изменений.

Эпигенетические молекулярные процессы включают метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие молекулы РНК, метилирование РНК и структуру хроматина (рис. 1 [5]). Наиболее изученным эпигенетическим фактором является метилирование ДНК. Метильная группа присоединяется к цитозиновому основанию ДНК [6] с образованием 5-метилцитозина. Семейство ферментов Tet (Ten-eleven translocation) может окислять 5-метилцитозин до 5-гидроксиметилцитозина и других соединений [7]. Гистоновые белки, создающие с ДНК нуклеосому, могут быть химически модифицированы для изменения экспрессии генов. Стоит отметить, что ацетилирование гистонов может усиливать транскрипцию, а метилирование может подавлять транскрипцию [8]. Некодирующие молекулы РНК, действующие как эпигенетические факторы, не зависят от последовательности ДНК. Таким образом, большинство некодирующих молекул РНК для функционирования не полагаются на наличие нуклеотидной последовательности, комплементарной определенной области ДНК или РНК [9]. Длинные некодиру-

ющие РНК [10] и переносящие РНК-производные короткие РНК присутствуют в сперматозоидах и могут выступать в качестве эпигенетических факторов, которые влияют на последующие поколения. Эпигенетически модифицированными могут быть и сами молекулы РНК, которые таким образом могут влиять на трансляцию и экспрессию генов [11]. Спиральная, петлевая и общая структура ДНК также является эпигенетическим фактором [12]. Благодаря трехмерной структуре ДНК некоторые участки генома могут стать доступными для транскрипционного механизма, например, участки энхансера оказываются рядом с промоторами генов, что оказывает влияние на экспрессию генов.

В качестве примера трансгенерационного наследования можно привести наблюдения, сделанные при ограничении калорий или при соблюдении диеты с высоким содержанием жиров. Исследование Överkalix, проведенное L. O. Vygren и соавторами (2014), показало связь сердечно-сосудистой смертности с питанием в детском и подростковом периоде. Если бабушка до своего полового созревания переживала продолжительное ограничение питания, то дочери ее сыновей имели повышенный риск сердечно-сосудистой смертности [13]. В ходе исследования не было обнаружено никакого влияния диеты бабушки по материнской линии на сердечно-сосудистый риск у внуков. В другом исследовании было показано, что взрослые внуки, чьи отцы подвергались голоду в утробе матери, имели более высокий индекс массы тела, чем контрольная популяция [14]. В соответствии с гипотезой прогностической адаптивной реакции [15], воздействие окружающей среды, такое как голод, может эпигенетически способствовать развитию адаптивного (бережливого) фенотипа в последующих поколениях. Если среда обитания потомков будет содержать более чем достаточное количество питательных веществ, то это в свою очередь будет способствовать развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

Воздействие окружающей среды может нарушить нормальный молекулярный эпигенетический механизм и привести к стохастическим и/или направленным эпигенетическим изменениям, эпимутациям. Эпимутация — это вызванное окружающей средой дифференциальное присутствие эпигенетических изменений, которые могут привести к изменению активности генома по сравнению с организмами, не подвергающимися воздействию. Если они происходят в зародышевой линии, то это может привести к трансгенерационному наследованию более широкого спектра фенотипов в потомстве, в том числе к тем, которые могут способствовать развитию заболева-

Рисунок 1. Эпигенетические молекулярные механизмы (адаптировано из [5])

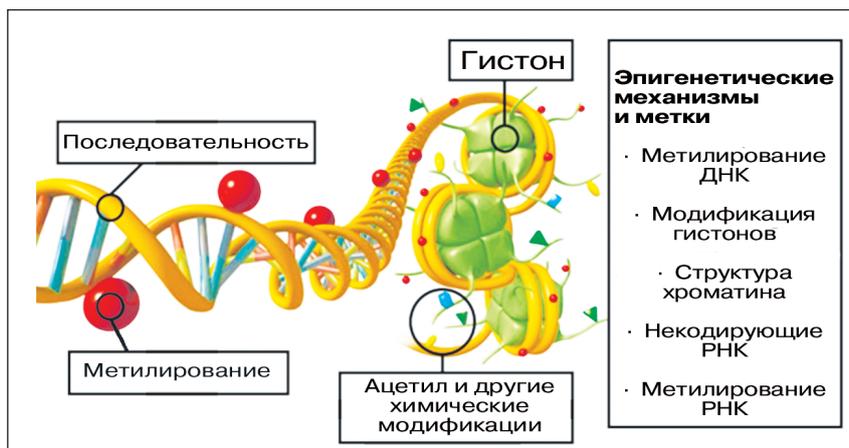
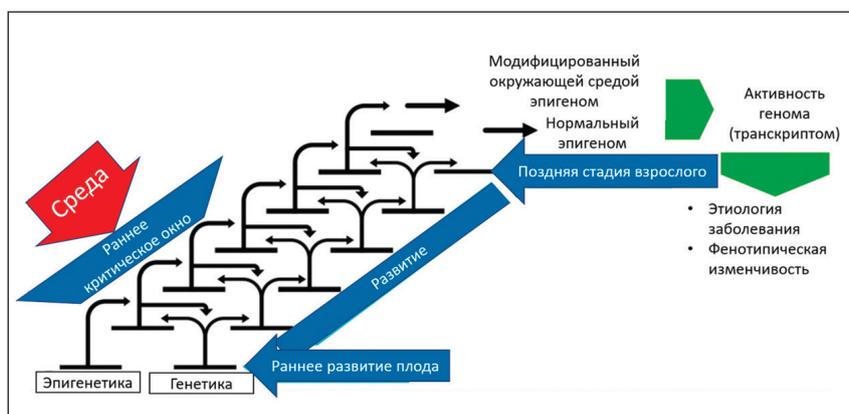


Рисунок 2. Эпигенетический и генетический каскад событий, участвующих в развитии стволовых клеток (адаптировано из [18])



ний. Это объясняет повышенную восприимчивость к болезням организмов, чьи предки подвергались неблагоприятным экологическим воздействиям. С другой стороны, фенотипическая изменчивость может также привести к лучшей адаптации к измененной среде, что способствует естественному отбору и эволюции [16].

Выделяют первичные эпимутации — эпигенетические изменения в отсутствие генетических изменений; и вторичные эпимутации — изменения, которые формируются после первоначального генетического изменения. J. R. McCaigey и M. K. Skinner (2016) выдвинули идею третичных эпимутаций, которые являются начальными первичными эпимутациями, способствующими нестабильности генома, ведущими к ускоренному накоплению генетических мутаций [17]. Однако остается неясным, почему некоторые первичные эпимутации носят только временный характер (приводя к эффектам поколений) и почему в других случаях начальные эффекты могут превратиться в третичную эпимутацию (или могут вызвать ее), вызывая стойкие трансгенерационные фенотипы.

Трансгенерационное наследование экологически индуцированных эпигенетических изменений требует передачи по зародышевой линии от родителей следующим поколениям. Однако эпигенетические изменения проявляются как изменения в экспрессии генов, а не вызывают развитие заболеваний. Онкологические заболевания, патология предстательной железы или почек, а также ожирение вызываются нарушениями экспрессии генов в соответствующих соматических клетках. Гипотеза заключается в том, что эпимутации в зародышевой линии изменяют эпигеном эмбриональных стволовых клеток, которые воздействуют на все последующие эпигеномы и транскриптомы соматических клеток (рис. 2 [18]) [19]. Эти клеточные и тканеспецифические эпимутации способствуют тканеспецифическим изменениям в транскриптомах, которые могут способствовать развитию заболеваний.

A. Soubry и соавторы (2014) высказали предположение о существовании эпигенетических окон восприимчивости к экологическим воздействиям при развитии сперматозоидов [20]. Сперматозоиды подвержены более высокому риску эпигенети-

ческого повреждения во время периодов их эпигенетического перепрограммирования, и факторы окружающей среды могут изменять этот процесс. Можно предположить, что эти изменения, скорее всего, будут переданы следующим поколениям. Хотя большинство доказательств основано на моделях животных, некоторые исследования показывают, что сперматозоиды у мужчин из общей популяции людей восприимчивы к нездоровому образу жизни или ожирению [21] и воздействию загрязняющих веществ, таких как фосфорорганические соединения [22]. Эти же исследователи продемонстрировали, что эпигенетические сигнатуры могут передаваться от отца к ребенку [23]. Некоторые межпоколенческие эффекты от ранних воздействий были обнаружены у людей при проведении длительных исследований. Например, К. Northstone и соавторы (2014) в своем исследовании показали, что к ожирению были склонны те мужчины, чьи отцы начали курить в раннем возрасте [24]. Интересно, что имевшее место воздействие фталатов у мужчин было связано с плохим качеством blastocyst у пар, посещающих клинику фертильности [25]. Это привело к появлению новой парадигмы отцовских истоков здоровья и болезней (Paternal Origins of Health and Disease (POHaD)) [26].

Трансгенерационные последствия влияния различных факторов риска

Стресс

Потомство, рожденное от матерей, перенесших хотя бы одно серьезное стрессовое/травматическое событие в жизни во время беременности, имеет более низкие уровни матричной РНК транспортера серотонина по сравнению с детьми без пренатального стресса у матери. Интересно, что авторы обнаружили отрицательную связь между количеством пренатальных стрессоров/травм материнской жизни и матричной РНК SLC6A4 [27].

Классическим примером стрессового влияния острой нехватки продовольствия является Голландская голодная зима (ноябрь 1944 года — апрель 1945 года). В исследованиях Голландского голода наблюдались различные эффекты материнского и отцовского посттравматического стрессового расстройства как на чувствительность к глюкокортикоидным рецепторам, так и на уязвимость к психическим расстройствам [28]. Наблюдаемые изменения в чувствительности к глюкокортикоидным рецепторам у потомства могут быть следствием изменений метилирования родительского пола в гене NR3C1, кодирующем глюкокортикоидный рецептор. Действительно, у потомков мужчин, переживших Холокост, отмечено более высокое метилирование промотора NR3C1, тогда как у потомков, у которых

посттравматическое стрессовое расстройство имело место и по отцовской, и по материнской линии, выявлено более низкое метилирование NR3C1 [29].

R. Yehuda и соавторы (2016) изучали трансгенерационные изменения метилирования на FKBP5, модераторе активности глюкокортикоидов, у лиц, выживших в Холокосте, и их потомков [30]. Уровни метилирования интрона 7 FKBP5 были значительно выше у переживших Холокост, чем у их потомков. Авторы высказали предположение, что этот противоположный эффект, наблюдаемый на уровнях метилирования интрона 7 FKBP5, может быть связан с биологической аккомодацией у потомства. Среди ограничений данного исследования необходимо отметить небольшой размер выборки, а также присутствие других факторов, которые невозможно контролировать, таких как крайне тяжелые условия во время Холокоста, которые также могли способствовать наблюдаемому эффекту. У потомков выживших в Холокосте отмечается более высокий риск возникновения тревоги, депрессии, посттравматического стрессового расстройства и сердечно-сосудистых событий, по сравнению с еврейским населением, не подвергшимся воздействию Холокоста [31].

Недостаточное питание

Неполноценное питание или голодание во время беременности и раннего периода жизни являются одними из важнейших факторов для развития отдаленных кардиометаболических нарушений во взрослом состоянии. Наиболее ценную информацию об эффектах питания во время беременности на здоровье рожденных детей и взрослых в отдаленном периоде можно получить при изучении заболеваемости среди когорт лиц, рожденных в периоды стихийных бедствий и войн, когда голоданию были подвержены целые города, местности, регионы и даже страны. Jie Li и соавторы (2015) исследовали влияние пренатального воздействия голода 1959–1961 годов в Китае на когнитивные функции взрослых в двух последовательных поколениях. Полученные данные свидетельствуют, что пренатальное воздействие тяжелой недостаточности питания отрицательно связано со зрительно-моторными навыками, ментальной гибкостью и избирательным вниманием в зрелом возрасте. Однако эти ассоциации ограничены только одним поколением [32].

Еще одним примером может служить исследование детей, чьи бабушки постились во время Рамадана в период беременности [33]. В данном исследовании отмечены меньшая масса тела внуков этих женщин при рождении и меньшая масса плаценты, что повышает вероятность развития метаболических эффектов в более поздние сроки жизни.

В ранее упомянутой голландской когорте при изучении влияния перинатального голода не выявлено различий в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, повышенного уровня холестерина, сахарного диабета и артериальной гипертензии между потомками мужчин и женщин. Но пренатальное воздействие голода на мужчин было ассоциировано с повышением индекса массы тела у их потомков [34]. В этой же группе длина теломер лейкоцитов и распространенность коротких теломер не различались между теми, кто внутриутробно подвергался и не подвергался голоданию в ранние сроки беременности. Пренатальное воздействие голода не было связано с укорочением теломер в лейкоцитах периферической крови в возрасте 68 лет.

Исследование сезонных колебаний питания в Гамбии [35] продемонстрировало различный уровень метилирования ДНК у потомков, матери которых подверглись недостаточному питанию во время беременности, по сравнению с респондентами, которые внутриутробно не испытывали материнское недоедание.

Блокада Ленинграда стала еще одним из трагических примеров катастрофического недоедания жителей города, находившегося в условиях отсутствия снабжения в течение двух с половиной лет во время Великой Отечественной войны (сентябрь 1941 года — январь 1943 года). При обследовании профессором Б. М. Рачковым потомков жителей блокадного Ленинграда чаще всего регистрировались заболевания опорно-двигательного аппарата, на втором месте — симптомы заболеваний сердечно-сосудистой системы, а затем различные заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания [36].

Другим историческим примером такого рода был коммунистический режим в Румынии. После окончания Второй мировой войны Румыния находилась под советской оккупацией, и ресурсы страны были истощены. Кроме того, в 1946–47-е годы наступила сильная засуха, которая привела к сильному голоду в некоторых районах Румынии. У всех детей, родившихся в такие трудные времена, позже, в зрелом возрасте, наблюдались проблемы со здоровьем. Согласно данным Европейского дня борьбы с ожирением (EOD), среди респондентов от 65 до 74 лет (жители Румынии, родившиеся в период с 1940 по 1949 годы) доля людей с ожирением составила 71,2% в 2014 году, что является самым высоким значением по сравнению с любой другой возрастной группой в Румынии [37]. Другой вывод может быть сделан относительно возрастной группы 18 лет и старше — это внуки тех, кто родился в 1946–1947 годах. Одно из клинических испыта-

ний, опубликованных S. Pora и соавторами (2016) (исследование PREDATORR), показало высокую распространенность ожирения/избыточной массы тела, абдоминального ожирения и метаболического синдрома среди взрослого румынского населения. Следует отметить относительно высокую распространенность ожирения (20,9%) и метаболического синдрома (20%) в возрастной группе 20–39 лет [38]. Стоит отметить, что в течение последних 30 лет общее потребление калорий в румынской популяции превышает рекомендованный Продовольственной и сельскохозяйственной организацией (FAO) уровень, соответствующий 2700 калорий в день в условиях умеренного климата. Количество покупаемых румынами продуктов питания, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, жировой болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией, является чрезмерным, такое поведение также может быть объяснено трансгенерационным эффектом пищевой депривации в предыдущие периоды [39].

Кофеин

Хотя кофеин присутствует в кофе, чае и шоколаде, он также все чаще добавляется к разнообразным продуктам питания и напиткам, что вызывает как интерес, так и беспокойство относительно потенциальных эффектов кофеина для здоровья последующих поколений [40]. Многие беременные женщины в мире употребляют напитки, содержащие кофеин, что может иметь неблагоприятные последствия для плода, хотя результаты исследований противоречивы. M. C. Cornelis и соавторы (2016) провели полногеномное ассоциативное исследование метаболитов кофеина и идентифицировали гены, кодирующие белки с важными клиническими функциями, выходящими за рамки метаболизма кофеина [41].

В популяционной когорте 7857 матерей и их детей потребление кофеина матерью во время беременности оценивалось с помощью опросников. Согласно данным E. Voerman и соавторов (2016), дети, чьи матери потребляли 6 или более единиц кофеина в день, как правило, имели более низкую массу тела при рождении, более высокий прирост массы от рождения до 6 лет и более высокий индекс массы тела от 6 месяцев до 6 лет. Кроме того, в возрасте 6 лет у них регистрировалась более высокая общая масса жира. Авторы не наблюдали различий в уровнях инсулина или С-пептида, однако это может быть связано с ограниченным периодом голодания перед взятием крови [42].

E. Papadopoulou и соавторы (2018) провели исследование в рамках Норвежского когортного исследования матери и ребенка (MoBa)— проспек-

тивного популяционного когортного исследования беременных, проведенного Норвежским институтом общественного здравоохранения [43]. В общей сложности в исследовании приняли участие 50 943 матери и их дети, родившиеся после одноплодной беременности. Матери представляли информацию о среднем потреблении кофеина, оцененном в середине беременности. Авторы обнаружили, что любой материнский прием кофеина во время беременности был связан с более высоким риском избыточного роста в младенчестве и избыточной массы тела в раннем детстве. Потребление кофеина матерью выше 360 мг/сут было связано с более высокой массой тела с рождения до 6 лет по сравнению с потреблением ниже 180 мг/сут, но авторы не обнаружили никакой связи с избыточной массой тела. Более высокое потребление кофеина (360–540 мг/сут) во время беременности было положительно связано с процентным содержанием жира в организме и более высоким уровнем инсулина у 6-летних детей [44]. Li и соавторы (2015) зарегистрировали, что любое потребление кофеина матерью было связано с общим повышенным риском ожирения в возрасте от 2 до 15 лет [45]. Объединив предыдущие результаты исследования MoBa, авторы показали, что дети, подвергавшиеся пренатальному воздействию высоких уровней кофеина, были меньше по размеру при рождении, быстрее росли в младенчестве и сохраняли более высокую массу тела на протяжении всего детства без существенной разницы в росте, что приводило к полноте [44]. Эти данные согласуются с гипотезой фетального программирования ожирения [46]. Тем не менее влияние пренатального воздействия кофеина на постнатальный рост и развитие избыточной массы тела не зависело от массы при рождении. Следовательно, наряду со здоровой массой тела при рождении важно выявить модифицируемые факторы (например, пренатальные: избыточная гестационная масса [47], высокое (> 3 раз в неделю) потребление рыбы и постнатальные факторы: формула кормления и график кормления), которые могут влиять на избыточный рост в младенчестве независимо от роста плода.

Ожирение

Более высокий индекс массы тела матери в начале беременности и более высокий гестационный прирост массы тела были связаны с последующим ожирением потомства [48]. Некоторые, хотя и не все [49] исследования до и после бариатрической хирургии показывают, что в случаях крайней степени ожирения матери эти ассоциации могут быть вызваны внутриутробными механизмами. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что

воздействие как недостаточного, так и избыточного питания в утробе матери может привести к более выраженному ожирению в более позднем возрасте.

Проспективное наблюдательное исследование родителей и детей в Эйвоне (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC) — это общепопуляционное когортное исследование беременности, в котором приняла участие 14 541 беременная с датой родов в период с апреля 1991 года по декабрь 1992 года [50]. В этом исследовании было выявлено несколько участков CpG, которые дифференцированно метилируются в пуповинной крови потомков матерей с ожирением или недостаточной массой тела по сравнению с потомками матерей с нормальной массой тела, без перекрытия участков, связанных с материнским ожирением и дефицитом массы тела. При оценке эпигенетических изменений у потомков женщин с недостаточной и нормальной массой тела выявлено гораздо больше дифференцированно метилированных участков (1621), чем при сравнении потомков женщин с ожирением и с нормальной массой тела, что позволяет предположить, что дефицит массы тела матери оказывает большее влияние на эпигеном плода, чем материнское ожирение. Эффект материнского ожирения был сильнее, чем эффект отцовского ожирения, что подтверждает основной внутриматочный механизм. Также не было обнаружено последовательных ассоциаций увеличения массы тела во время беременности с метилированием ДНК.

Показана общая тенденция, заключающаяся в том, что участки, которые были гиперметилированы в связи с материнским ожирением или гипометилированы в связи с материнской недостаточной массой тела, как правило, положительно связаны с ожирением потомства, а участки, гипометилированные в связи с материнским ожирением или гиперметилированные в связи с материнским дефицитом массы тела, как правило, обратно связаны с ожирением потомства. Это говорит о том, что линейная ассоциация (как показано в ALSPAC) между ожирением матери и ожирением потомства может быть опосредована через метилирование ДНК у потомства при рождении [51].

F. Guénard и соавторы (2013) обнаружили 5698 дифференциально метилированных сайтов CpG в периферической крови детей, рожденных от матерей с морбидным ожирением до бариатрической операции, по сравнению с их братьями и сестрами, родившимися после бариатрической хирургии матери и связанным с этим снижением массы тела [52]. Другие исследования обнаружили слабые доказательства или отсутствие связи между индексом массы тела матери и метилированием ДНК потомства

[53]. Только два исследования изучали взаимосвязь между метилированием ДНК при рождении и ожирением в более позднем детстве. В обоих исследованиях использовался подход к генам-кандидатам, и в каждом был идентифицирован отдельный связанный локус [54, 55].

В настоящее время не разработаны рекомендации по ведению здорового образа жизни для будущих отцов. Однако это вполне может нуждаться в коррекции, если учитывать, что ожирение может выступать в качестве фактора, способствующего развитию заболеваний у потомства. В метаанализ, опубликованный J. M. Campbell и соавторами (2015), было включено 30 исследований и около 115 000 участников. У тучных мужчин чаще отмечались бесплодие и повышенный процент сперматозоидов с низким мембранным потенциалом митохондрий, фрагментацией ДНК и аномальной морфологией [56].

Однако при изучении метилирования ДНК на индивидуальном геномном уровне или в общегеномных исследованиях установлено дифференциальное метилирование по статусу ожирения. Например, в сперме 69 молодых и здоровых добровольцев процент метилирования ДНК в дифференцированно метилированных областях импринтированных генов значительно отличается у мужчин с ожирением или избыточной массой тела по сравнению с мужчинами с нормальной массой тела [57].

Кишечная микробиота

В раннем постнатальном периоде кишечник людей заселяется симбиотными бактериями, микробиота кишечника нестабильна в течение первых дней жизни и к 3 годам приобретает сложность, подобную взрослой. В соответствии с гипотезой Баркера, можно было бы ожидать, что взрослые метаболические заболевания являются результатом того, как несколько генов были выключены или включены для оптимизации перинатальной и ранней взрослой жизни. Интересно, что период жизни, в течение которого эпигенетический импринтинг ДНК является наиболее активным, совпадает с этим ранним трехлетним периодом [58].

C. A. Devaux и соавторы (2018) предположили, что микроокружение клетки (бактериальные поверхностные антигены и секретируемые белки, низкомолекулярные соединения бактерий и биологически активные молекулы, поступающие с пищей и обрабатываемые кишечной микробиотой) остается постоянным от одного поколения к другому, выделяя новый термин — «микробиологическая память». Микробиологическая память остается стабильной, когда диета и микробиота почти неизменны. Соглас-

но этой теории, то, что в настоящее время известно как эпигенетическое программирование, вероятно, не что иное, как негенетическая наследственная сигнатура, возникающая в результате молекулярного перекрестного взаимодействия между прокариотами кишечника (метаболом микробиоты) и эукариотическими клетками. Оно может запускать непрерывное изменение клеточных генов через активацию сигнальных путей в клетках-хозяевах, тем самым контролируя эпигенетическую сигнатуру [59].

Гипотеза «внутриутробной колонизации» указывает на то, что микробиота потомства обитает во внутриутробной среде (в плаценте, амниотической жидкости, пуповинной крови и меконии) до рождения и передается от матери [60]. Вполне вероятно, что микробная колонизация начинается в амниотической жидкости и плаценте и что материнская микробиота кишечника поддерживает развитие пренатальной микробиоты, однако точный маршрут передачи на сегодняшний день остается неизвестным [61]. Большое значение для установления состава кишечной микробиоты имеет и постнатальная стадия во время лактации, которая зависит от типов контактов с матерью, материнского рациона и грудного вскармливания/молочных смесей [62]. Общеизвестно, что микробиота потомства имеет большое значение для установления и развития иммунной, метаболической функции и дальнейшего здоровья потомства [63, 64].

Курение

Механизмы, лежащие в основе различных последствий курения для здоровья взрослых и младенцев, чьи матери курили во время беременности, остаются в значительной степени неизвестными. В крупномасштабном метаанализе связи между текущим курением и метилированием ДНК в крови взрослых в консорциуме когорт по исследованию сердца и старения в геномной эпидемиологии CHARGE (the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) авторы выявили многочисленные дифференцированно метилированные сайты цитозин-фосфат-гуанин [65].

По данным метаанализа исследований из консорциума эпигенетики беременности и детства (PACE — the Pregnancy And Childhood Epigenetics), у новорожденных выявлено широко распространенное дифференциальное метилирование по всему геному, ассоциированное с длительным курением матери во время беременности. Однако нужно отметить, что статистически значимые изменения в метилировании между подвергавшимися и не подвергавшимися воздействию группами (как у новорожденных, так и у взрослых) невелики [66].

Примечательно, что многие ассоциации с метилированием ДНК, связанные с длительным личным курением у взрослых, также можно увидеть у новорожденных, которые испытывали воздействие табачного дыма внутриутробно, хотя их матери выкурили гораздо меньше сигарет. S. Sikdar и соавторы (2019) идентифицировали дифференциально метилированные CpGs, связанные с курением, проведя метаанализ данных существующих консорциумов PACE и CHARGE [67].

Заключение

Эволюционные аспекты развития эпигенетического трансгенерационного наследования болезни до сих пор остаются неясными. Необходимо рассмотреть потенциальную роль этих наследственных воздействий и эпигенетического трансгенерационного наследования в этиологии заболеваний. Кроме того, с клинической точки зрения, интересна связь паттернов эпимутации или сигнатур с конкретным заболеванием и/или наследственным воздействием на человека. Эпигенетические биомаркерные сигнатуры могут быть использованы в будущем в качестве диагностического инструмента для оценки специфической восприимчивости человека к заболеваниям или воздействию токсикантов окружающей среды. Это может способствовать развитию персонализированной медицины и новым подходам к предотвращению негативного влияния факторов риска через поколения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Avgustinova A, Benitah SA. Epigenetic control of adult stem cell function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(10):643–658. doi:10.1038/nrm.2016.76
2. Perera BPU, Faulk C, Svoboda LK, Goodrich JM, Dolinoy DC. The role of environmental exposures and the epigenome in health and disease. *Environ Mol Mutagen.* 2020;61(1):176–192. doi:10.1002/em.22311
3. Tiffon C. The Impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3425. doi:10.3390/ijms19113425
4. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol.* 2008;25(1):2–6. doi:10.1016/j.reprotox.2007.09.001
5. Skinner MK. A new kind of inheritance. *Sci Am.* 2014;311(2):44–51. doi:10.1038/scientificamerican0814-44
6. Singer J, Roberts-Ems J, Riggs AD. Methylation of mouse liver DNA studied by means of the restriction enzymes msp I and hpa II. *Science.* 1979;203(4384):1019–1021. doi:10.1126/science.424726
7. Kriaucionis S, Tahiliani M. Expanding the epigenetic landscape: novel modifications of cytosine in genomic DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10): a018630. doi:10.1101/cshperspect.a018630

8. Nilsson EE, Sadler-Riggelman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet.* 2018;4(2): dvy016. doi:10.1093/eep/dvy016
9. Kornfeld JW, Bruning JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front Genet.* 2014;5:57. doi:10.3389/fgene.2014.00057
10. Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncol Rep.* 2017;37(1):3–9. doi:10.3892/or.2016.5236
11. Sibbritt T, Patel HR, Preiss T. Mapping and significance of the mRNA methylome. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013;4(4): 397–422. doi:10.1002/wrna.1166
12. Yaniv M. Chromatin remodeling: from transcription to cancer. *Cancer Genet.* 2014;207(9):352–357. doi:10.1016/j.cancergen.2014.03.006
13. Bygren LO, Tinghog P, Carstensen J, Edvinsson S, Kaati G, Pembrey ME et al. Change in paternal grandmothers' early food supply influenced cardiovascular mortality of the female grandchildren. *BMC Genet.* 2014;15:12. doi:10.1186/1471-2156-15-12
14. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG.* 2013;120(5):548–553. doi:10.1111/1471-0528.12136
15. Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson E, Skinner MK. Pesticide methoxychlor promotes the epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease through the female germline. *PLoS One.* 2014;9(7):e102091. doi:10.1371/journal.pone.0102091
16. Skinner MK. Environmental epigenetics and a unified theory of the molecular aspects of evolution: a neo-lamarckian concept that facilitates neo-Darwinian evolution. *Genome Biol Evol.* 2015;7(5):1296–1302. doi:10.1093/gbe/evv073
17. McCarrey JR, Lehle JD, Raju SS, Wang Y, Nilsson EE, Skinner MK. Tertiary epimutations — a novel aspect of epigenetic transgenerational inheritance promoting genome instability. *PLoS One.* 2016;11(12): e0168038. doi:10.1371/journal.pone.0168038
18. Skinner MK. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics.* 2011;6(7):838–842. doi:10.4161/epi.6.7.16537
19. Guerrero-Bosagna C, Savenkova M, Haque MM, Nilsson E, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of altered sertoli cell transcriptome and epigenome: molecular etiology of male infertility. *PLoS One.* 2013;8(3):e59922. doi:10.1371/journal.pone.0059922
20. Soubry A, Hoyo C, Jirtle RL, Murphy SK. A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *Bioessays.* 2014;36(4):359–371. doi:10.1002/bies.201300113
21. Soubry A, Guo L, Huang Z, Hoyo C, Romanus S, Price T et al. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: Results from the TIEGER study. *Clin Epigenetics.* 2016;8:51. doi:10.1186/s13148-016-0217-2
22. Soubry A, Hoyo C, Butt CM, Fieuws S, Price TM, Murphy SK et al. Human exposure to flame-retardants is associated with aberrant DNA methylation at imprinted genes in sperm. *Env Epigenetics.* 2017;3(1):dvx003. doi:10.1093/eep/dvx003
23. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, Wang F, Huang Z, Bernal A et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med.* 2013;11:29. doi:10.1186/1741-7015-11-29
24. Northstone K, Golding J, Davey Smith G, Miller LL, Pembrey M. Prepubertal start of father's smoking and increased body fat in his sons: further characterisation of paternal

- transgenerational responses. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(12):1382–1386. doi:10.1038/ejhg.2014.31
25. Wu H, Ashcraft L, Whitcomb BW, Rahil T, Tougias E, Sites CK et al. Parental contributions to early embryo development: influences of urinary phthalate and phthalate alternatives among couples undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2017;32(1):65–75. doi:10.1093/humrep/dew301
26. Soubry A. Epigenetics as a driver of developmental origins of health and disease: did we forget the fathers? *Bioessays.* 2018;40(1). doi:10.1002/bies.201700113
27. Wankerl M, Miller R, Kirschbaum C, Hennig J, Stalder T, Alexander N. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Transl Psychiatry.* 2014;4(6):e402. doi:10.1038/tp.2014.37
28. Lehrner A, Bierer LM, Passarelli V, Pratchett LC, Flory JD, Bader HN et al. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:213–220. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.11.019
29. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry.* 2014;171(8):872–880. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13121571
30. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, Bader HN, Klengel T, Holsboer F et al. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry.* 2016;80(5):372–380. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.005
31. Wang Z, Wang Q, Liu Y. You are what your parents ate: A Darwinian perspective on the inheritance of food effects. *Trends Food Sci Technol.* 2016;54:204–207. doi:10.1016/j.tifs.2016.05.015
32. Li J, Na L, Ma H, Zhang Z, Li T, Lin L et al. Multigenerational effects of parental prenatal exposure to famine on adult offspring cognitive function. *Sci Rep.* 2015;5:13792. doi:10.1038/srep13792
33. Alwaseel SH, Harrath A, Aljarallah JS, Abotalib Z, Osmond C, Al Omar SY et al. Intergenerational effects of in utero exposure to Ramadan in Tunisia. *Am J Hum Biol.* 2013;25(3):341–343. doi:10.1002/ajhb.22374
34. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG.* 2013;120(5):548–53. doi:10.1111/1471-0528.12136
35. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun.* 2014;5:3746. doi:10.1038/ncomms4746
36. Тульский И. В., Багров Г. И. Блокадный синдром Рачкова. СПб., 2006 [Tulsky IV, Bagrov GI. Blockade Rachkov's syndrome. St Petersburg, 2006. In Russian].
37. ZIUA EUROPEANĂ ÎMPOTRIVA OBEZITĂȚII (ZEIO) 2019. URL: europeanobesityday.eu
38. Popa S, Moța M, Popa A, Moța E, Serafinceanu C, Guja C et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(9):1045–1053. doi:10.1007/s40618-016-0470-4
39. Stoica V, Gardan DA, Constantinescu I, Gardan IP, Calenic B, Diculescu M. Transgenerational effects of traumatic historical events on the incidence of metabolic syndrome / nonalcoholic fatty liver disease in the Romanian Population. *J Med Life.* 2020;13(4):475–483. doi:10.25122/jml-2020-0156
40. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci.* 2010;75(3): R77–R87. doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01561.x
41. Cornelis MC, Kacprowski T, Menni C, Gustafsson S, Pivin E, Adamski J et al. Genome-wide association study of caffeine metabolites provides new insights to caffeine metabolism and dietary caffeine-consumption behavior. *Hum Mol Genet.* 2016;25(24):5472–5482. doi:10.1093/hmg/ddw334
42. Voerman E, Jaddoe VW, Gishti O, Hofman A, Franco OH, Gaillard R. Maternal caffeine intake during pregnancy, early growth, and body fat distribution at school age. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(5):1170–1177. doi:10.1002/oby.21466
43. Magnus P, Birke C, Vejrup K, Haugan A, Alsaker E, Daltveit AK et al. Cohort profile update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):382–388. doi:10.1093/ije/dyw029
44. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(3):e018895. doi:10.1136/bmjopen-2017-018895
45. Li DK, Ferber JR, Odouli R. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of obesity in offspring: a prospective cohort study. *Int J Obes.* 2015;39(4):658–664. doi:10.1038/ijo.2014.196
46. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J.* 1995;311(6998):171–174. doi:10.1136/bmj.311.6998.171
47. Subhan FB, Colman I, McCargar L, Bell RC, APron Study Team. Higher pre-pregnancy BMI and excessive gestational weight gain are risk factors for rapid weight gain in infants. *Matern Child Health J.* 2017;21(6):1396–1407. doi:10.1007/s10995-016-2246-z
48. Lawlor DA, Relton C, Sattar N, Nelson SM. Maternal adiposity — a determinant of perinatal and offspring outcomes? *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(11):679–688. doi:10.1038/nrendo.2012.176
49. Berglund D, Willmer M, Näslund E, Tynelius P, Sørensen TI, Rasmussen F. Differences in gestational weight gain between pregnancies before and after maternal bariatric surgery correlate with differences in birth weight but not with scores on the body mass index in early childhood. *Pediatr Obes.* 2014;9(6):427–434. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00205.x
50. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K, Boyd A, Golding J, Davey Smith G et al. Cohort profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):97–110. doi:10.1093/ije/dys066
51. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, Fraser A, Simpkin A, Suderman M et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol.* 2015;44(4):1288–1304. doi:10.1093/ije/dyv042
52. Guénard F, Tcherno F, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P et al. Methylation and expression of immune and inflammatory genes in the offspring of bariatric bypass surgery patients. *J Obes.* 2013;2013:492170. doi:10.1155/2013/492170
53. Herbstman JB, Wang S, Perera FP, Lederman SA, Vishnevsky J, Rundle AG et al. Predictors and consequences of global DNA methylation in cord blood and at three years. *PLoS One.* 2013;8(9): e72824. doi:10.1371/journal.pone.0072824
54. Relton CL, Groom A, St Pourcain B, Sayers AE, Swan DC, Embleton ND et al. DNA methylation patterns in cord blood DNA and body size in childhood. *PLoS One.* 2012;7(3):e31821. doi:10.1371/journal.pone.0031821
55. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes.* 2011;60(5):1528–1534. doi:10.2337/db10-0979
56. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction

outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(5):593–604. doi:10.1016/j.rbmo.2015.07.012

57. Soubry A, Guo L, Huang Z, Hoyo C, Romanus S, Price T et al. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: results from the TIEGER study. *Clin Epigenetics*. 2016;8:51. doi:10.1186/s13148-016-0217-2

58. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S et al. Lancet Nutrition Interventions Review Group, the Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 2013;382(9890):452–477. doi:10.1016/S0140-6736(13)60996-4

59. Devaux CA, Raoult D. The microbiological memory, an epigenetic regulator governing the balance between good health and metabolic disorders. *Front Microbiol*. 2018;9:1379. doi:10.3389/fmicb.2018.01379

60. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. doi:10.1186/s40168-017-0268-4

61. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. doi:10.1038/srep23129

62. Chu DM, Meyer KM, Prince AL, Aagaard KM. Impact of maternal nutrition in pregnancy and lactation on offspring gut microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2016;7(6):459–470. doi:10.1080/19490976.2016.1241357

63. Neu J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2015;1:6. doi:10.1186/s40748-015-0007-4

64. Zhou L, Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep*. 2018;38(2):BSR20171234. doi:10.1042/BSR20171234

65. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR et al. Epigenetic signatures of cigarette smoking. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(5):436–447. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001506

66. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet*. 2016;98(4):680–696. doi:10.1016/j.ajhg.2016.02.019

67. Sikdar S, Joehanes R, Joubert BR, Xu CJ, Vives-Usano M, Rezwan FI et al. Comparison of smoking-related DNA methylation between newborns from prenatal exposure and adults from personal smoking. *Epigenomics*. 2019;11(13):1487–1500. doi:10.2217/epi-2019-0066

Информация об авторах

Толкунова Кристина Михайловна — аспирант Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2083–0947, e-mail: tolkunova_km@almazovcentre.ru;

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0838–5390, e-mail: emoguchaya@yandex.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5530–9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru.

Author information

Kristina M. Tolkunova, MD, Postgraduate Student, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–2083–0947, e-mail: tolkunova_km@almazovcentre.ru;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Scientific Laboratory Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0838–5390, e-mail: emoguchaya@yandex.ru;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–5530–9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 591.413:612.67

Влияние различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения

Е. Н. Дудинская¹, Л. В. Мачехина¹, К. А. Ерусланова¹,
О. А. Доготарь², Л. П. Рыльцева², Н. Ю. Лызлова²,
Н. А. Щепин², Ю. В. Котовская¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Контактная информация:

Дудинская Екатерина Наильевна,
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: katarina.gin@gmail.com

Статья поступила в редакцию
25.05.20 и принята к печати 26.08.20.

Резюме

В обзоре суммированы данные за последние два десятилетия о влиянии артериальной гипертензии на старение сосудистой стенки, рассмотрены контуры воздействия хронического воспаления и окислительного стресса на remodelирование сердечно-сосудистой системы. Статья посвящена анализу данных клинических исследований о действии различных классов антигипертензивных препаратов на возраст-ассоциированные параметры старения слоев стенки артериальных сосудов, такие как эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность, которые оценивались с помощью показателей эндотелийзависимой вазодилатации, скорости пульсовой волны, индекса аугментации, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, толщины комплекса интима-медиа и так далее.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистое старение, скорость распространения пульсовой волны, жесткость артерий

Для цитирования: Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Ерусланова К. А., Доготарь О. А., Рыльцева Л. П., Лызлова Н. Ю., Щепин Н. А., Котовская Ю. В. Влияние различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-133-145

The impact of various antihypertensive medications on vascular aging

E. N. Dudinskaya¹, L. V. Matchekhina¹, K. A. Eruslanova¹,
O. A. Dogotar², L. P. Ryltseva², N. Yu. Lyzlova²,
N. A. Shchepin², Yu. V. Kotovskaya¹

¹ Pirogov Russian National Medical Research University,
Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Dudinskaya,
Pirogov Russian National
Medical Research University,
16 1-st Leonova street, Moscow,
129226 Russia.
E-mail: katharina.gin@gmail.com

Received 25 May 2020;
accepted 26 August 2020.

Abstract

The review summarizes the data of past two decades on the effect of hypertension on vascular aging and considers the effect of chronic inflammation and oxidative stress patterns on the remodeling of cardiovascular system. Clinical studies on the effect of various classes of antihypertensive drugs on age-associated parameters of vascular aging are discussed. These include endothelial dysfunction and arterial assessed by endothelium-dependent vasodilation, pulse wave velocity, augmentation index, cardiovascular index, thickness of the intima-media complex, and so on.

Key words: hypertension, vascular ageing, pulse wave velocity, arterial stiffness

For citation: Dudinskaya EN, Matchekhina LV, Eruslanova KA, Dogotar OA, Ryltseva LP, Lyzlova NYu, Shchepin NA, Kotovskaya Yu V. The impact of various antihypertensive medications on vascular aging. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-133-145

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основными причинами заболеваемости и смертности в развитых странах, несмотря на значительное снижение распространенности за последние 3 десятилетия [1]. Безусловно, самым сильным немодифицируемым фактором риска для ССЗ является возраст, причем более 90% всех ССЗ встречается у людей старше 40 лет [2]. В большинстве стран структуру заболеваемости и смертности от ССЗ определяет артериальная гипертензия (АГ). Особенно это актуально для нашей страны, в которой повышенный уровень систолического артериального давления (АД) у мужчин и диастолического АД у женщин определяет почти 50% смертности от ССЗ [3].

АГ и старение тесно взаимосвязаны, так как старение вызывает прогрессирующее ухудшение функции эндотелия, ремоделирование сосудов, вос-

паление и повышение жесткости артерий [4–6]. Процессы, лежащие в основе этих механизмов, включают активацию провоспалительных факторов транскрипции, окислительного стресса, клеточного старения и апоптоза [7]. Многие из этих явлений также актуальны в патофизиологии АГ, которая характеризуется нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, ремоделированием артерий, повышением жесткости и воспалением сосудов [8–10]. Таким образом, старение способствует повышению АД, а прогипертензивные факторы способствуют старению сосудов [11].

Текущие популяционные анализы, прогнозирующие удвоение числа пожилых людей в ближайшие десятилетия, предполагают возможность заметного увеличения количества заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой системой [12], что также приведет к росту количества пациентов с АГ, которая ускоряет возрастные изменения в сосудистой стенке.

Данный обзор литературы направлен на изучение механизмов влияния АГ на старение сосудов, а также поиск путей замедления этих процессов с помощью антигипертензивной терапии.

Цель исследования — провести анализ литературы за последние два десятилетия по теме влияния АГ на возраст-ассоциированные изменения сосудов, а также изучить воздействие антигипертензивной терапии на старение сосудов.

Артериальная гипертензия — важнейший фактор старения сосудов

Известно, что старение сосудов затрагивает не только людей старшего и пожилого возраста. Это длительный процесс, берущий свое начало в молодом возрасте. Концепция раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging), выдвинутая Р. М. Nilsson (2009), описывает «неуспешное» старение, когда в артериях молодых людей развиваются изменения, характерные для старшего хронологического возраста [13].

Популяционные исследования показали, что существует тесная корреляция между уровнем АД и степенью артериальной жесткости, измеряемой с помощью скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) аорты; чем выше плечевое или центральное АД, тем выше СРПВ аорты [14, 15]. Поскольку гемодинамические факторы играют важную роль для морфологии и функциональности артериальной стенки, нет никаких сомнений в том, что АГ является решающим фактором для определения уровня артериальной жесткости [16]. Некоторые исследования показали тесную взаимосвязь между жесткостью артерий и микрососудистым повреждением в сердце, мозге, сетчатке, почках [17]. Артериальная ригидность отражает истинное повреждение артериальной стенки, в то время как АД, гликемия и липиды, значения которых колеблются во время наблюдения за пациентами, не являются надежными в этом смысле показателями. Измерение жесткости артерий может предотвратить ошибочное отнесение пациентов с более высоким риском в группы с низким или средним риском [18].

Хотя многие из молекулярных процессов и сигнальных путей, приводящих к развитию сосудистой дисфункции, характерны как для старения, так и для АГ, биологический возраст сам по себе, возможно, не является фундаментальным фактором в развитии данных осложнений, поскольку сосудистое повреждение уже присутствует у детей и молодых людей с АГ [19]. Это подчеркивается в исследованиях, посвященных изучению сосудистой функции и структуры артерий у детей с АГ [20]. Эндотелиальная

дисфункция, артериальная жесткость и структурные изменения артериальной стенки могут предшествовать моменту выявления высокого АД, которое определяется систолическим и диастолическим АД и может быть независимым от процесса старения. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых у детей с умеренной АГ уже имеется сосудистое повреждение, развивающееся по мере прогрессирования АГ [21]. Увеличение артериальной ригидности у детей с АГ является важным фактором риска для развития сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшей жизни. Результаты Амстердамского проспективного исследования «Рост и здоровье» показывают, что у лиц с повышенной жесткостью сонных артерий в возрасте 36 лет в подростковом возрасте были отмечены повышение АД и увеличение СРПВ. Факторы, которые участвуют в формировании дисфункции сосудов при АГ у детей, включают активацию симпатической нервной системы, адипокинов, усиление регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и окислительного стресса, а именно — процессов, которые также лежат в основе физиологического старения сосудов и преждевременного старения сосудов [19].

Возможности управления процессами сосудистого старения сводятся к двум видам мероприятий. К эндогенным факторам относится изменение образа жизни, такое как ограничение калорийности пищи и регулярная физическая активность, являющиеся эффективными способами восстановления антиоксидантного ответа и уменьшения воспаления [22]. К экзогенным факторам относится антигипертензивная терапия, которая, по данным наблюдательных исследований, может снижать артериальную жесткость.

Влияние блокаторов РААС и ИАПФ на сосудистое старение

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ключевой участник РААС. Именно АПФ обуславливает образование ангиотензина II, который, действуя через ангиотензиновые рецепторы I-го типа (AT1), опосредует различные каскады сигнальной трансдукции, вызывающие, помимо АГ, развитие окислительного стресса, воспаления, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, что влечет за собой ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Положительный эффект воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на сосудистую стенку в первую очередь обусловлен повышением брадикинина в тканях, ввиду идентичности фермента киназы II, участвующего в деградации брадикинина, АПФ [23]. Системные гемодинамические и местные эффекты брадикинина

опосредуются рецепторами брадикинина 1 (B1R) и 2 (B2R). B2R постоянно и в больших количествах экспрессируются в эндотелии, тогда как B1R экспрессируются на низких уровнях и активируются в ответ на стрессовые факторы, такие как ишемия/реперфузионное повреждение, хроническое воспаление или сахарный диабет. В эндотелиальных клетках активация B2R брадикинином индуцирует высвобождение NO, простаглицина, эндотелиального фактора гиперполяризации и тканевого активатора плазминогена, которые оказывают различные воздействия на сердечно-сосудистую систему, включая регуляцию тонуса сосудов, коагуляции, фибринолиза и водно-электролитного баланса. Имеются исследования, показывающие, что именно брадикинин является медиатором, ответственным за благотворное влияние ингибирования АПФ на эндотелиальную функцию и развитие атеросклероза за счет антитромботического, противовоспалительного, антиапоптотического эффектов [24]. Положительный эффект ИАПФ на различные параметры сосудистого старения неоднократно подтверждался в исследованиях. Определенное преимущество перед другими препаратами этой группы продемонстрировал периндоприл, что может быть связано с более подходящими фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата в сравнении с другими ИАПФ: он обладает более выгодной тканевой аффинностью, эффективнее снижает апоптоз эндотелиальных клеток, в эквивалентных дозах с другими ИАПФ более выражено снижает деградацию брадикинина [25]. Это преимущество в улучшении возраст-ассоциированных параметров сосудов неоднократно подтверждалось, в том числе в исследовании Ю. Н. Сиренко (2016), целью которого было сравнить эффективность периндоприла и эналаприла в снижении центрального аортального давления и эластических свойств артерий у пациентов с АГ. Периндоприл в дозировке 4–8 мг/сут эффективнее снизил СРПВ (на 1,4 м/с), чем в группе пациентов, принимавших эналаприл в дозировке 40–80 мг/сут (на 0,96 м/с) в течение 6 месяцев. Но эти улучшения были статистически незначимыми ($p > 0,05$) ввиду малого количества пациентов ($n = 40$) [26]. Целью слепого рандомизированного сравнительного исследования С. В. Недогоды и соавторов (2016) было оценить возможности и сравнить ИАПФ периндоприл и эналаприл в предупреждении раннего сосудистого старения [27]. Оно продемонстрировало, что периндоприл оказывает более выраженное положительное влияние на такие ассоциированные с возрастом параметры, как показатели сосудистой эластичности и неинфекционного воспаления у пациентов с АГ и избыточной массой

тела. По результатам исследования, периндоприл снизил СРПВ на каротидно-фemorальном участке на 28,9% и на каротидно-радиальном — на 25,8%, а при лечении эналаприлом эти показатели снизились на 3,3% и 7,1% соответственно (для всех показателей $p < 0,05$). Также в исследовании оценивались изменения индекса аугментации и центрального давления в аорте. При этом периндоприл снизил данные параметры на 14,7% и 7,5% соответственно, в то время как эналаприл лишь на 9,2% и 3,7% (для всех показателей $p < 0,05$). Периндоприл также эффективнее снизил толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Вдобавок в исследовании осуществлялся расчет сосудистого возраста с помощью модифицированных шкал SCORE для стран с высоким абсолютным риском ССЗ. По результатам расчета, сосудистый возраст после 24-недельного исследования при использовании периндоприла уменьшился на 5 лет, а при приеме эналаприла — на 2,8 года.

Аналогичные положительные влияния периндоприла на возраст-ассоциированные параметры сосудистой стенки, а именно значимое снижение СРПВ на 9,5% ($p = 0,034$) и уменьшение ТКИМ на 7,9% ($p = 0,034$), независимые от антигипертензивного эффекта, были получены в терапии больных АГ в исследовании, проведенном в рамках диссертационной работы И. Д. Стражеско (2019). И хотя задачей исследования было изучение влияния терапии периндоприлом на активность теломеразы, маркеры хронического вялотекущего воспаления и окислительного стресса, статистически значимых изменений этих показателей найдено не было [28].

В контролируемом двойном слепом исследовании DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess stiffness), целью которого было продемонстрировать независимое от изменения АД влияние ИАПФ на артериальную жесткость, периндоприл продемонстрировал положительные эффекты в отношении этого показателя сосудистого старения на примере изменения жесткости правой общей сонной артерии. В исследовании пациенты с АГ и сахарным диабетом 2-го типа, предварительно подобранные по наличию ответа на месячный прием периндоприла в дозировке 4 мг/сут, были рандомизированы в 2 группы, одна из которых и далее получала данный препарат в дозировке 4 мг/сут, а другая — в дозировке 8 мг/сут на протяжении 6 месяцев. По результатам исследования было продемонстрировано, что периндоприл оказывает благоприятное дозозависимое действие на такие показатели артериальной жесткости правой общей сонной артерии, как местное пульсовое АД, модуль упругости Юнга, внутренний диаметр сонной артерии, окружное напряжение и эластичность

сонной артерии. ТКИМ значительно уменьшилась в одинаковой степени в обеих группах пациентов. Следует подчеркнуть, что этот эффект препарата был независим от антигипертензивного. Ступенчатый регрессионный анализ подтвердил, что параметры жесткости сонной артерии были в значительной степени связаны с дозировкой периндоприла, а не с динамикой изменения АД [29].

Если рассматривать атеросклероз как возраст-ассоциированное изменение сосудистой стенки, то периндоприл показал свою эффективность и в отношении этого параметра. В исследовании PERSPECTIVE (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation), являющемся частью рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators), оценивалось влияние периндоприла на прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов сердца с помощью количественной коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных сосудов. По результатам исследования не было выявлено различий в изменении количественных показателей ангиографии и внутрисосудистого ультразвука коронарных сосудов после 3-летнего лечения между группами периндоприла и плацебо [30], но последующий анализ данных 118 пациентов показал, что влияние периндоприла на прогрессирование/регрессию коронарных бляшек зависело от степени кальцификации [31]. Таким образом, коронарные бляшки с отсутствием или небольшим содержанием кальция (0–25%) регрессировали при 3-летнем приеме периндоприла, но не изменялись у пациентов, принимавших плацебо (–0,33 против –0,03 соответственно; $p = 0,04$). Бляшки с умеренным (25–50%) и высоким (50–100%) содержанием кальция не регрессировали в обеих группах пациентов.

Эндотелиальная дисфункция — наиболее частое проявление старения сосудов. Улучшение функции эндотелия при лечении периндоприлом подтверждается рядом исследований. В сравнении с такими антигипертензивными препаратами, как телмисартан, нифедипин, амлодипин, атенолол и небиволол, периндоприл единственный продемонстрировал значимое ($p < 0,01$) улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (с $0,25 \pm 0,10$ до $0,32 \pm 0,12$ мм) в исследовании L. Ghiadoni и соавторов (2003) [23].

В исследовании PERFECT (the PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial), являющемся частью исследования EUROPA,

оценивалась способность периндоприла улучшать эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. По результатам исследования, 36-месячное лечение периндоприлом в дозировке 8 мг/сут увеличило ЭЗВД плечевой артерии, индуцированную ишемией, с 2,6% до 3,3%, в то время как в группе плацебо ЭЗВД увеличилась с 2,8% до 3,0%. Таким образом, увеличение ЭЗВД плечевой артерии по результатам исследования было на 0,55% ($p = 0,23$) выше в группе периндоприла по сравнению с плацебо. Хотя увеличение ЭЗВД плечевой артерии было статистически незначимым, заранее установленная конечная точка 6-месячного изменения ЭЗВД от начального уровня была значимой для периндоприла (0,14%; $p < 0,05$), но не для плацебо (0,02%; $p = 0,74$). Это исследование дополнительно подтверждает положительное влияние периндоприла на функцию эндотелия [32].

В исследовании PERTIENT (PERindopril — Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), также являющемся частью исследования EUROPA, где периндоприл улучшил функции эндотелия, усилив экспрессию белка / активность эндотелиальной синтазы NO на 19% и 27% соответственно ($p < 0,05$), снизив скорость апоптоза на 31% ($P < 0,05$), также наблюдались значительное снижение уровня ангиотензина II, увеличение концентрации брадикинина, уменьшение уровня сывороточного альфа-фактора некроза опухоли и увеличение уровня нитрита/нитрата ($p < 0,05$ для всех) [33].

Чтобы полностью предотвратить эндотелиальную дисфункцию, оптимальное лечение должно не только ингибировать воспаление и апоптоз, но также стимулировать выработку циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (СЕРС), являющихся маркером регенерации эндотелия. В экспериментальных условиях было показано, что периндоприл увеличивает количество СЕРС у спонтанно гипертензивных крыс с ишемией задних конечностей, в то время как лозартан не влиял на количество СЕРС [34].

Имеются данные об эффективности других ИАПФ, помимо периндоприла, в снижении сосудистого старения. В исследовании BANFF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function) было показано, что квинаприл, являясь ИАПФ с высокой аффинностью, значимо увеличивает ЭЗВД плечевой артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ЭЗВД увеличилась на 1,8%, $p < 0,02$). При этом ни лозартан, ни амлодипин, ни эналаприл значимого улучшения этого показателя не продемонстрировали [35]. Высокая эффективность квинаприла в восстановлении эндотелиальной функции обусловлена,

помимо его влияния на РААС и деградацию брадикинина, способностью восстанавливать работу ацетилхолиновых рецепторов и оказывать прямое модулирующее влияние на синтез эндотелиального фактора релаксации-NO [36].

Имеются некоторые данные об эффективности спираприла в восстановлении функции эндотелия по результатам вазодилатационных проб [37]. Также исследовалась клиническая ценность спираприла, в том числе его влияния на структуру сосудистой стенки. По результатам исследования было показано, что помимо снижения АД у пациентов с метаболическим синдромом наблюдалось улучшение таких возраст-ассоциированных параметров сосудистой стенки, как СРПВ и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ, от англ. “cardio-ankle vascular index”, CAVI): СРПВ справа и слева снизилась с $14,5 \pm 0,4$ до $14,05 \pm 0,3$ м/с ($p = 0,001$) и с $14,91 \pm 0,5$ до $14,19 \pm 0,4$ м/с ($p = 0,005$) соответственно; индексы CAVI1 и L-CAVI1 снизились на 7,6% и 5,7% соответственно. При этом снижение АД не коррелировало с изменением СРПВ и CAVI, что говорит о влиянии спираприла на сосудистую стенку, которое не обусловлено его антигипертензивным эффектом [38].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что ИАПФ — одна из наиболее перспективных в отношении контроля процессов сосудистого старения группа антигипертензивных препаратов. Наиболее изученным препаратом в качестве геропротектора является периндоприл. Также имеются некоторые данные о положительных эффектах в отношении параметров сосудистого старения некоторых других ИАПФ (квинаприл, спираприл и другие).

Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину II на сосудистое старение

Исследования на лабораторных грызунах расширяют данные о влиянии блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на сосудистое старение, показывая, что ингибирование РААС способствует увеличению продолжительности жизни и замедлению связанных с возрастом фенотипических и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что активация тканевой РААС играет роль в старении сосудов, способствуя утолщению и ремоделированию интимы в крупных артериях, и связана с индукцией митохондриального окислительного стресса в сосудистой сети, развитием церебральных микрогеморрагий [39].

Плейотропная активность препаратов данного класса частично обусловлена тем, что при селективной блокаде АТ1-рецепторов ангиотензин на-

чинает в большей степени воздействовать на АТ2-рецепторы, что сопровождается вазодилатацией, угнетением пролиферации гладкомышечных клеток и натрийуретическим эффектом. Помимо блокады эффектов АТ2, опосредуемых рецепторами АТ1 сосудов и надпочечников, БРА препятствуют высвобождению норадреналина в синаптическую щель и вызывают снижение общего периферического сопротивления, расширение сосудов, натрийуретический и диуретический эффекты, усиление антиоксидантной защиты, уменьшение концентрации мочевой кислоты [40].

В многочисленных исследованиях установлено, что в процессах атерогенеза важную роль играют PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, гамма), стимуляция которых позволяет снизить уровень триглицеридов, оказывает антипролиферативное действие и улучшает функцию эндотелия. Будучи наиболее сильным стимулятором PPAR- γ , телмисартан активирует пролиферацию пероксисом и регулирует внутриклеточный метаболизм липидов и глюкозы, уменьшает воспаление, обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что и предопределяет его положительное влияние на эндотелиальные сосудистые клетки, уровень глюкозы, триглицеридов, чувствительность к инсулину и антифибринозное действие в отношении поджелудочной железы. При длительном приеме телмисартан продемонстрировал способность уменьшать ТКИМ сонных артерий и объем крупных атеросклеротических бляшек [41]. В исследовании TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), в котором 5926 пациентов в возрасте 55 лет и старше с непереносимостью ИАПФ в течение 56 месяцев получали телмисартан, отмечались снижение СРПВ и улучшение сосудистой эластичности [42].

Локально образование ангиотензина II увеличивается в стареющих артериях и способствует воспалительной и фиброзной активности гладкомышечных клеток и ремоделированию артериальной стенки. Были проведены эксперименты на изолированных хвостовых артериях молодых (3–4 месяца) и старых (22–24 месяцев) крыс F344, чтобы определить, способствует ли местная ренин-ангиотензиновая система дисфункции эндотелиальной дилатации при старении. В изолированных артериях блокада рецепторов АТ1 с помощью валсартана и лозартана не влияла на дилатацию в молодых артериях, но усиливала реакцию в старых артериях. Следовательно, вызванное старением нарушение ЭЗВД при старении обусловлено локальной внутрисосудистой ренин-ангиотензиновой системой [43].

В исследовании М. В. Яковлевой и соавторов (2019) о влиянии ИАПФ, сартанов и хирургической реваскуляризации на жесткость сосудистой стенки приняли участие 74 пациента с хроническими формами ишемической болезни сердца и с хронической болезнью почек в возрасте от 40 до 75 лет. Все пациенты получали дезагрегантную терапию, статины, β -адреноблокаторы. Дополнительно к этому 1-я группа получала ИАПФ, 2-я — сартаны, 3-й группе проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Лабораторное и инструментальное обследование по протоколу выполнялось в 1-й день и через 12 недель от начала исследования. Региональную жесткость сосудистой стенки изучали с помощью объемной сфигмографии. Так, при консервативной терапии с применением ИАПФ (группа 1) за 12 недель наблюдения произошло уменьшение СРПВ на 2,3%, в группе 3 — на 5,4%, а при применении сартанов (группа 2) — на 15,7% ($p < 0,05$) [44].

М. Janić и соавторы (2019) изучали влияние валсартана и флувастатина на экспрессию генов долголетия. В исследовании приняли участие 130 практически здоровых мужчин, которые принимали флувастатин, валсартан, комбинацию флувастатин-валсартан и плацебо. В начале и в конце периода лечения (день 0 и день 30) было произведено ультразвуковое измерение свойств стенок артерий (функция эндотелия, жесткость артерий). Было обнаружено, что комбинация низких доз флувастатина и валсартана улучшает характеристики артериальной стенки, связанные с повышенной экспрессией теломеразы и снижением воспаления, а также параметров окислительного стресса [45].

HaiYan Shan и соавторы (2014) отмечают положительное действие валсартана на вызванную старением дегенерацию аорты. В этом исследовании 40 стареющих крыс были случайным образом разделены на две группы: группу, которая не получала никакого лечения, и группу, которая принимала валсартан ежедневно в течение 6 месяцев. Структуру аорты анализировали гистологическим окрашиванием и электронной микроскопией. Лечение валсартаном значительно улучшило ультраструктуру эндотелиальных клеток аорты. У стареющих животных, получавших лечение валсартаном, в эндотелиальных клетках, в цитоплазме которых содержались многочисленные митохондрии, хорошо развитый комплекс Гольджи и много рибосом, появлялся рассеянный хроматин. Признаки дегенерации аорты уменьшились в группе лечения валсартаном по сравнению с группой старения, что указывает на то, что валсартан может играть роль в предотвращении развития старения аорты [46].

В 2012 году М. Lunder и соавторы в своем исследовании доказали, что возрастные изменения артериальной стенки у мужчин среднего возраста являются обратимыми и могут быть уменьшены с помощью кратковременного применения валсартана в низких дозах. В исследовании приняли участие 40 мужчин среднего возраста ($42,9 \pm 0,9$ года), которые получали плацебо или валсартан (20 мг в день) в течение 30 дней. Дилатацию, опосредованную потоком плечевой артерии, СРПВ и β -жесткость общей сонной артерии, измеряли с помощью зонда через 30 дней после 3 и 8 месяцев. В результате было выявлено увеличение потока плечевой артерии ($154,2 \pm 20,1\%$; $p < 0,001$) и снижение СРПВ и β -жесткости по сравнению с исходными значениями ($-6,9 \pm 1,0\%$ и $-13,2 \pm 1,4\%$; оба $p < 0,01$) у пациентов, принимавших валсартан, тогда как значения в другой группе ($p < 0,001$ для всех параметров) оставались неизменными на протяжении всего исследования. Благоприятные эффекты снижались в течение нескольких месяцев после прекращения приема валсартана, они оставались значительными через 3 месяца и становились незначимыми через 8 месяцев. Благоприятные изменения были приписаны плейотропным эффектам валсартана, так как никаких изменений АД не было зарегистрировано [47].

Влияние терапии β -блокаторами на возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки

β -блокаторы — незаменимая в кардиологической практике группа препаратов, используемая на протяжении многих лет в лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Распространенность их применения обусловлена основными эффектами этой группы препаратов, а именно их антиангинальным, антигипертензивным, антиагрегационным и антиаритмическим действием.

Имеется также ряд исследований относительно влияния β -блокаторов на функцию эндотелия, являющуюся одним из основных показателей возраста сосудистой стенки. Особый интерес в этом аспекте представляет небиволол, являющийся высоко-селективным β_1 -адреноблокатором со свойствами $\beta_2,3$ -агониста, а также обладающий способностью участвовать в синтезе эндотелиоцитами NO и рядом других свойств, обуславливающих его вазопротективный эффект. В ряде исследований было показано, что небиволол улучшает ЭЗВД реакции у пациентов с эссенциальной гипертензией. В частности, небиволол в сочетании с бендрофлуазидом значимо ($p < 0,001$) увеличивал у пациентов с эссенциальной АГ как стимулированное, так и базальное высвобождение эндотелиального NO, тогда как при той же степени контроля АД атенолол/бендрофлуазид

не оказывали влияния на биологическую активность NO. Было показано, что небиволол может обеспечить дополнительную защиту сосудов при лечении АГ [48]. В исследовании R. J. Zepeda и соавторов (2012) небиволол и карведилол показали на 7,3% и 8,1% соответственно более высокую ЭЗВД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) у пациентов с эссенциальной АГ. Кроме того, небиволол увеличил концентрацию диоксида азота в плазме после лечения на 62,1%, чего не продемонстрировал карведилол. Небиволол также показал более выраженные вазопротективные свойства в отношении лечения гипертонической болезни у курильщиков в сравнении с карведилолом и целипрололом [49].

Влияние небиволола на функцию эндотелия, по-видимому, опосредуется увеличением выделения NO и снижением протромботических уровней в крови фибриногена, гомоцистеина и ингибитора активатора плазминогена-1, особенно у курильщиков. А. Е. Пристром и А. Е. Гайшун (2012) проводили исследование небиволола и бисопролола в отношении влияния на эластичность и растяжимость сосудов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших интракоронарное стентирование. По результатам данного исследования, через 4 месяца от начала лечения было установлено, что в обеих группах пациентов, принимавших небиволол (1-я группа) и бисопролол (2-я группа) наблюдались положительные изменения оценок растяжимости и эластичности общей сонной артерии. Однако только в первой группе пациентов наблюдались статически значимые улучшения параметров растяжимости и эластичности, в то время как во второй группе эти эффекты были обусловлены прежде всего антигипертензивным действием препарата [50].

Другим перспективным представителем данного класса препаратов является карведилол, неселективный антагонист β_1 и β_2 со свойствами α -антагониста, который также улучшает эндотелийзависимые ответы у пациентов с эссенциальной гипертензией. Комбинация карведилола с ИАПФ оказывает более благоприятное влияние на функцию эндотелия, чем каждый препарат отдельно у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением [51].

Имеются некоторые данные о положительных эффектах метопролола в отношении сосудистого старения. Метопролол — селективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, имеющий слабое мембраностабилизирующее действие. В. Э. Олейниковым и соавторами (2011) проводилось открытое простое проспективное исследование, целью которого, в частности, было оценить влияние 24-недельной терапии метопрололом в дозировке 50–200 мг/сут на

артериальную жесткость у больных с АГ 1-й и 2-й степени. По результатам исследования, препарат значительно снизил показатели сосудистой жесткости. СРПВ в артериях преимущественно эластического типа снизилась справа и слева на 6,5% и 6% соответственно, в артериях мышечного типа на 16,3%. Статистически значимая ($p < 0,01$) динамика СЛСИ (CAVI 1 и L-CAVI снизились на 7% и 11,2%) свидетельствует, что регресс сосудистой жесткости не зависел от снижения АД [52]. Жесткость артериальной стенки — не единственный возможный путь влияния метопролола на старение сосудистой стенки. Также в исследовании Magyam Majidinia и соавторов (2016) месячный прием метопролола в дозировке 100 мг/сут улучшил биохимические показатели эндотелиальной функции у пациентов с коронарным синдромом X. При этом эндотелиальная функция была оценена на основе биохимической оценки уровня таких эндогенных веществ, высвобождаемых из эндотелиальных клеток, как E-селектин, эндотелин и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion molecule, sVCAM-1) [53]. С другой стороны, трехмесячный прием метопролола сукцината в аналогичной дозировке в отличие от небиволола не показал эффективности в отношении увеличения другого маркера эндотелиальной дисфункции — тканевого активатора плазминогена у пациентов с повышенным АД [54].

Имеется ряд исследований, подтверждающих антиатеросклеротические эффекты метопролола, в частности, исследование β -Blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS), целью которого являлось изучение влияния 36-месячной терапии метопрололом сукцинатом в дозировке 25 мг/сут на прогрессирование показателя ТКИМ в правой общей сонной артерии у клинически здоровых пациентов. По результатам исследования, терапия метопрололом снизила прогрессирование показателя максимальной ТКИМ в луковице сонной артерии через 18 и 36 месяцев в сравнении с плацебо (–0,09 против –0,023 мм; $p = 0,004$ и –0,044 против –0,003; $p = 0,014$ соответственно), чего не продемонстрировал флувастатин [55]. Антиатеросклеротический эффект метопролола сукцината также был продемонстрирован в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELVA (Effect of Long-Term Treatment of Metoprolol CR/XL on Surrogate Variables for Atherosclerotic Disease). Целью данного исследования являлась проверка гипотезы о том, что метопролола сукцинат при назначении пациентам с гиперхолестеринемией при сопутствующей гиполипидемической терапии обеспечивает дополнительный антиатеросклеротический эффект. По результатам исследования, наблюдалось весьма

значительное снижение ТКИМ в луковице сонной артерии в группе метопролола сукцината в сравнении с плацебо после 1 года лечения ($-0,08$ против $-0,01$ мм; $p = 0,004$) и после 3 лет наблюдения ($-0,06$ против $+ 0,03$ мм; $p = 0,011$) [56].

Несмотря на то, что этот тип β -блокаторов продемонстрировал эффективность в улучшении показателей артериальной жесткости, данных о влиянии метопролола на функцию эндотелия крайне мало, и в большинстве случаев препарат оказывался неэффективен в отношении этого показателя сосудистого старения.

Влияние терапии блокаторами кальциевых каналов на возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки

Рассмотрим влияние различных представителей вазотропных, то есть дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) на старение сосудистой стенки. Эта группа препаратов недостаточно изучена в этом аспекте, но в большинстве своем влияние дигидропиридиновых БКК опосредуется антиоксидантной активностью некоторых представителей этого класса антигипертензивных препаратов. Снижая процессы перекисного окисления липидов, а значит, и снижая продукцию аденозинфосфат-киназы, данные препараты обуславливают защиту эндотелиоцитов сосудистой стенки, являющихся ключевым звеном в регуляции сосудистого тонуса и процессов, ассоциированных со старением сосудистой стенки. К числу таких представителей относятся никардипин и нифедипин, которые защищают от гибели в результате оксидативного стресса эндотелиальные клетки и потерю ими глутатиона, что было продемонстрировано в исследованиях *ex vivo*, где также было показано, что бенидипин предотвращает повреждение, вызываемое лизофосфатидилхолином (компонент окисленных липопротеинов низкой плотности), а также препятствует образованию под его действием активных форм кислорода в эндотелиальных клетках аорты человека [57].

Кроме того, было показано, что некоторые дигидропиридины, такие как амлодипин, азелнидипин и нифедипин, оказывают противовоспалительное действие, о чем свидетельствует снижение уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6, а также снижение активации лейкоцитов, что было продемонстрировано в ряде исследований [58, 59]. Также была показана эффективность амлодипина и его комбинации с ингибитором ренина алискиреном в улучшении эндотелиальной функции у пациентов с гипертонической болезнью. Такие эффекты были опосредованы способностью препарата воздействовать на процессы высвобождения эндотелиального

фактора релаксации — NO, а также его противовоспалительным эффектом. Кроме того, в исследовании на крысах было показано, что комбинация статинов с БКК (аторвастатин + амлодипин) вызывает более благоприятные сосудистые эффекты, включая улучшение эндотелиальной функции, чем каждое лекарственное средство по отдельности [60, 61].

Влияние других антигипертензивных препаратов и их комбинаций на старение сосудов

В исследовании 19257 пациентов ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) двойным слепым методом сравнивали влияние лечения АГ. Пациенты получали следующие схемы лечения: 1) назначение β -адреноблокатора атенолола с присоединением при необходимости тиазидного диуретика бендрофлуметиазида; 2) назначение БКК амлодипина с присоединением при необходимости ИАПФ периндоприла. Целью было АД менее 140/90 мм рт. ст. Исследование было прекращено досрочно, поскольку «новая» для того времени медикаментозная комбинация БКК + ИАПФ (амлодипин + периндоприл) убедительно опередила «классическое» сочетание β -адреноблокатор + диуретик (атенолол + бендрофлуметиазид) по положительному влиянию на смертность от сердечно-сосудистых причин. У пациентов, получавших комбинацию амлодипина с периндоприлом, центральное аортальное давление было на 4,3 мм рт. ст. ниже ($p < 0,0001$), чем у пациентов, получавших атенолол в комбинации с диуретиком бендрофлуметиазидом. Было сделано заключение, что более высокое центральное АД на фоне терапии комбинацией β -адреноблокатор \pm диуретик может быть обусловлено различиями во влиянии на характеристики отраженной волны, значения которой были выше в группе, получавшей такую комбинацию антигипертензивных препаратов вследствие брадикардии и периферической вазоконстрикции [62].

В исследовании Е. Д. Головановой (2008) проводилось изучение влияния терапии индапамидом на жесткость сосудистой стенки. В исследовании приняло участие 88 пациентов в возрасте 30–59 лет. Регистрировали систолическое АД, диастолическое АД, СРПВ и индексы CAVI, позволяющие оценивать истинную «жесткость» сосудов смешанного (CAVI R и L) и эластического типов (CAVI 2) вне зависимости от уровня АД. Пациенты были разделены на 3 группы с назначением исследуемых препаратов: индапамид, метопролол и комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом на 6 месяцев. В результате индапамид продемонстрировал высокую эффективность в отношении уменьшения жесткости сосудов, смешанного и эластического

типов, причем биологический возраст сосудов также снизился на 5,2 года [63].

В исследовании Ж. Д. Кобалава с соавторами (2006) монотерапия индапамидом в течение 12 недель у лиц с АГ старше 80 лет не привела к снижению показателей жесткости, что свидетельствует о необратимости этого процесса у лиц старческого возраста. Положительный результат монотерапии индапамидом в течение 6 месяцев у пациентов с АГ в зрелом возрасте доказывает обратимость процессов ремоделирования сосудистой стенки как минимум до 60-летнего возраста [64].

Заключение

Комплексная оценка состояния сосудистой стенки по параметрам функции эндотелия и жесткости артерий с определением сосудистого возраста у пациентов с АГ является важным диагностическим исследованием, необходимым не только для назначения подходящих препаратов для антигипертензивной терапии, но и для профилактики ССЗ. На величину сосудистого возраста оказывает влияние уровень систолического АД как у здоровых лиц, так и у пациентов с АГ. На старение сосудов также влияют абдоминальное ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена. Вовремя подобранное эффективное лечение данных патологий способствует предотвращению серьезных последствий. Как показывают исследования, препараты, относящиеся к блокаторам РААС, ИАПФ, БРА, β-адреноблокаторам, диуретикам, БКК, наряду со снижением АД препятствуют ремоделированию сосудистой стенки, способствуя улучшению ее эндотелиальной функции, снижению жесткости. Также препараты данных групп эффективно используются для уменьшения рисков развития ССЗ и профилактики синдрома раннего сосудистого старения. Следовательно, целесообразно проведение исследований для разработки стратегий, препятствующих ремоделированию сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Россий-

ский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. In Russian].

3. Демографический ежегодник России. 2019. Стат. сб. Росстат. М. 2019. 263 с. [The Demographic Yearbook of Russia. Rosstat. M. 2019. 263 p. In Russian].

4. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The role of ankle brachial index and carotid intima-media thickness in vascular risk stratification. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(4):394–398. doi:10.1097/hco.0b013e328338c109

5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061

6. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011;57(3):363–369. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167015

7. Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Агальцов М. В., Кругликова А. С. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):244–252. [Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EV, Agaltsov MV, Kruglikova AS et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 2. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):244–252. In Russian].

8. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34(30):2368–2380. doi:10.1093/eurheartj/ehs380

9. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):1007–1021. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303596

10. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45(6):1050–1055. doi:10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d

11. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517–1526. doi:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd

12. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozdzda JP, Saldivar F, Wilson SR et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25 Suppl):S1–S49. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.002

13. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3–10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114

14. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk. *Artery Res*. 2009;3(2):56–64. doi:10.1016/j.artres.2009.02.002

15. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239–1245. doi:10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa

16. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1377–1383. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.065
17. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnicki A, Benetos A, London GM et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int*. 2001;59(5):1834–1841. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590051834.x
18. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy a consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154–160. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090068
19. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(4):151–161. doi:10.1042/CS20090544
20. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(7):1219–1224. doi:10.1007/s00467-009-1200-3
21. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationships with carotid intima-media thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. *J Hypertens*. 2004;22(1):145–155. doi:10.1097/00004872-200401000-00024
22. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):243–252. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304798
23. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281–1286. doi:10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22
24. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309–321. doi:10.1007/s40256-016-0173-4.
25. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(6):423–429. doi:10.1007/s10557-007-6068-5
26. Сиренко Ю. Н., Рековец О. Л., Кушниц С. Н., Торбас Е. Сравнительная эффективность эналаприла и периндоприла по влиянию на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2016;2(46):101–112. [Sirenko JuN, Rekovec OL, Kushnir SN, Torbas E. Comparative efficiency of enalapril and perindopril in terms of the effect on central blood pressure and elastic properties of arteries in patients with mild to moderate hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;2(46):101–112. In Russian].
27. Недогода С. В., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Доктор. Ру*. 2016;11(128):5–9. [Nedogoda SV, Palashkin RV, Ledjaeva AA, Chumachyok EV, Smirnova VO, Khripaeva VYu. Preventing early vascular aging in obese patients who are receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Doctor.Ru*. 2016;11(128):5–9. In Russian].
28. Стражеско И. Д. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально-метаболическим статусом и биологией теломер. *Дис. ... д-ра мед. наук*. М., 2019. URL: <https://www.disscat.com/content/vozrast-assotsirovannye-izmeneniya-arterialnoi-stenki-vzaimosvyaz-s-gormonalno-metaboliches>
29. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80–86. doi:10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c
30. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM, Winter S, Ligthart JMR et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):159–163. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.073
31. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, Rodriguez-Granillo GA, Heller I, van Domburg RT et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis*. 2009;20(6):409–414. doi:10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8
32. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):269–279. doi:10.1007/s10557-007-6041-3
33. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237–246. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021
34. You D, Cochain C, Loinard C, Vilar J, Mees B, Duriez M et al. Hypertension impairs postnatal vasculogenesis: role of antihypertensive agents. *Hypertension*. 2008;51(6):1537–1544. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.109066
35. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):60–66. doi:10.1016/s0735-1097(99)00537-9
36. De Gennaro Colonna V, Rossoni G, Rigamonti A, Bonomo S, Manfredi B, Berti F et al. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats. *Eur J Pharmacol*. 2002;450(1):61–6. doi:10.1016/S0014-2999(02)02046-0
37. Леонова М. В., Демидова М. А., Тарасов А. В., Белоусов Ю. Б. Гипотензивная, органопротективная и метаболическая эффективность спираприла у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2005;1(2):4–8. [Leonova MV, Demidova MA, Tarasov AV, Belousov Ju B. Antihypertensive, organoprotective and metabolic efficacy of Spirapril in hypertensive patients. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2005;1(2):4–8. In Russian].
38. Олейников В. Э., Матросова И. Б., Томашевская Ю. А., Герасимова А. С. Влияние ингибитора АПФ квадроприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2006;58(2):36–41. [Olejnikov VJe, Matrosova IB, Tomashevskaja JuA, Gerasimova AS. The impact of ACE inhibitor Quadropril on structural and functional properties of vascular wall in metabolic syndrome and essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;58(2):36–41. In Russian].

39. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849–867. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311378
40. Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишчикова Д. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):89–95. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-89-95 [Podzolkov VI, Pisarev MV, Zateyshchikova DA. Angiotensin receptor blockers: rational prescription tailored to the cardiovascular risk and comorbidities. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):89–95. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-89-95. In Russian].
41. Недогода С. В. PPAR- γ -активация — ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2016;1. [Nedogoda SV. PPAR- γ -activation is a key benefit of telmisartan and its combinations. *Atmosphere. Novosti Kardiologii = Cardiology news*. 2016;1. In Russian].
42. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2008;372(9647):1384]. *Lancet*. 2008;372(9644):1174–1183. doi:10.1016/S0140-6736(08)61242-8
43. Flavahan S, Chang F, Flavahan NA. Local renin-angiotensin system mediates endothelial dilator dysfunction in aging arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(3):H849–H854. doi:10.1152/ajpheart.00422.2016
44. Яковлева М. В., Прибылов С. А., Прибылова Н. Н. Влияние ИАПФ, сартанов и хирургической реваскуляризации на жесткость сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(3):12–19. doi:10.21626/vestnik/2019-3/02 [Yakovleva MV, Pribylov SA, Pribylova NN. Effect of ACE inhibitors, sartans and surgical revascularization on the rigidity of the vascular wall in patients with coronary heart disease in combination with chronic kidney disease. *Kyrskiy Nauchno-prakticheskiy Vestnik “Chelovek I ego Zdorovie” = Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and his health”*. 2019;(3):12–19. doi:10.21626/vestnik/2019-3/02. In Russian].
45. Janić M, Lunder M, Novaković S, Škerl P, Šabovič M. Expression of longevity genes induced by a low-dose fluvastatin and valsartan combination with the potential to prevent/treat “Aging-Related Disorders”. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1844. doi:10.3390/ijms20081844
46. Shan H, Zhang S, Li X, Yu K, Zhao X, Chen X et al. Valsartan ameliorates ageing-induced aorta degeneration via angiotensin II type 1 receptor-mediated ERK activity. *J Cell Mol Med*. 2014;18(6):1071–1080. doi:10.1111/jcmm.12251
47. Lunder M, Janić M, Sabović M. Reduction of age-associated arterial wall changes by low-dose valsartan. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(6):1243–1249. doi:10.1177/1741826711423104
48. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*. 2001;104(5):511–514. doi:10.1161/hc3001.094207
49. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R, Prieto JC, Aramburu I, Brugere S et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;111(5):309–316. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00911.x
50. Пристром А. М., Гайшун Е. И. Влияние β -адреноблокаторов на растяжимость и эластичность общей сонной артерии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших интракоронарное стентирование. *Медицинские новости*. 2012;6. [Pristrom AM, Gaishun EI. Effect of β -blockers on the extensibility and elasticity of the common carotid artery in patients with chronic ischemic heart disease who underwent intracoronary stenting. *Meditsinskiye Novosti = Medical News*. 2012;6. In Russian].
51. Kelly AS, Gonzalez-Campoy JM, Rudser KD, Katz H, Metzger AM, Thalin M et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(2):85–91. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00569.x
52. Олейников В. Э., Матросова И. Б., Томашевская Ю. А., Гусаковская Л. И., Мельникова Е. А. Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(6):685–689. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-6-685-689 [Oleynikov VE, Matrosova IB, Tomashevskaya YA, Guskovskaya LI, Melnikova EA. Effect of metoprolol therapy on the arterial stiffness. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(6):685–689. In Russian].
53. Majidinia M, Rasmi Y, Khadem Ansari MH, Seyed-Mohammadzad M, Saboory E, Shirpoor A. Metoprolol improves endothelial function in patients with cardiac syndrome X. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(3):561–566.
54. Stauffer BL, Dow CA, Diehl KJ, Bammert TD, Greiner JJ, DeSouza CA. Nebivolol, but not metoprolol, treatment improves endothelial fibrinolytic capacity in adults with elevated blood pressure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007437. doi:10.1161/JAHA.117.007437
55. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001;103(13):1721–1726. doi:10.1161/01.cir.103.13.1721
56. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke*. 2002;33(2):572–577. doi:10.1161/hs0202.102332
57. Matsubara M, Hasegawa K. Benidipine, a dihydropyridine-calcium channel blocker, prevents lysophosphatidylcholine-induced injury and reactive oxygen species production in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2005;178(1):57–66. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.020
58. Fukao K, Shimada K, Hiki M, Kiyonagi T, Hirose K, Kume A et al. Effects of calcium channel blockers on glucose tolerance, inflammatory state, and circulating progenitor cells in non-diabetic patients with essential hypertension: a comparative study between amlodipine and nifedipine on glucose tolerance and endothelial function — a crossover trial (AGENT). *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:79. doi:10.1186/1475-2840-10-79
59. Yasu T, Kobayashi M, Mutoh A, Yamakawa K, Momomura S, Ueda S. Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit non-esterified-fatty-acid-induced endothelial and rheological dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(5):247–255. doi:10.1042/CS20120311
60. Okamura T, Tawa M, Geddayy A, Shimosato T, Iwasaki H, Shintaku H et al. Effects of atorvastatin, amlodipine, and their combination on vascular dysfunction in insulin-resistant rats. *J Pharmacol Sci*. 2014;124(1):76–85. doi:10.1254/jphs.13178fp
61. Zhou MS, Tian R, Jaimes EA, Raj L. Combination therapy of amlodipine and atorvastatin has more beneficial vascular effects than monotherapy in salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(6):873–880. doi:10.1093/ajh/hpt272

62. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1

63. Голованова Е. Д. Ремоделирование сосудов и вариабельность сердечного ритма при фармакотерапии артериальной гипертензии различными средствами. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(1):62–66. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-1-62-66 [Golovanova ED. Vascular remodeling and heart rate variability in pharmacotherapy of arterial hypertension by various means. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(1):62–66. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-1-62-66. In Russian].

64. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Маркова М. А., Виллевалде С. В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. *КВТиП*. 2006;5(6):10–16. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Markova MA, Villevalde SV. High systolic pressure: emphasis on the elastic properties of arteries. *КВТиП*. 2006;5(6):10–16. In Russian].

Информация об авторах

Дудинская Екатерина Наильевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7891-6850, e-mail: katharina.gin@gmail.com;

Мачехина Любовь Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2028-3939, e-mail: mlv66@list.ru;

Ерусланова Ксения Алексеевна — научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: kae.07@mail.ru;

Доготарь Олеся Александровна — кандидат медицинских наук, доцент Центра симуляционного обучения Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0002-2349-8740, e-mail: dogotar-oa@rudn.ru;

Рыльцева Лидия Павловна — студентка 4-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0001-6153-360X, e-mail: rylceva.lida@gmail.com;

Лызлова Наталия Юрьевна — студентка 4-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0003-0140-3509, e-mail: lyzlova.nataliya@mail.ru;

Щепин Николай Алексеевич — студент 4-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0002-4089-3144, e-mail: kolia.shchepin@yandex.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru.

Author information

Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD, Head, Laboratory of Age-related Endocrine and Metabolic Diseases, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0001-7891-6850, e-mail: katharina.gin@gmail.com;

Lubov V. Matchekhina, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Age-related Endocrine and Metabolic Diseases, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0002-2028-3939, e-mail: mlv66@list.ru;

Kseniya A. Eruslanova, MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Cardiovascular Ageing, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: kae.07@mail.ru;

Olesia A. Dogotar, MD, PhD, Associate Professor, Medical Institute Simulation Training Center, RUDN University, ORCID: 0000-0002-2349-8740, e-mail: dogotar-oa@rudn.ru;

Lidia P. Ryltseva, Student, RUDN University, ORCID: 0000-0001-6153-360X, e-mail: rylceva.lida@gmail.com;

Nataliya Y. Lyzlova, Student, RUDN University, ORCID: 0000-0003-0140-3509, e-mail: lyzlova.nataliya@mail.ru;

Nickolay A. Shchepin, Student, RUDN University, ORCID: 0000-0002-4089-3144, e-mail: kolia.shchepin@yandex.ru;

Yuliya V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:618.2-055.25

Диагностика и лечение гипертензивных состояний беременности

И. Р. Гайсин¹, А. С. Исхакова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия
² Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

Контактная информация:

Гайсин Ильшат Равилович,
ФГБОУ ВО Ижевская
ГМА Минздрава России,
ул. Ленина, д. 87б, Ижевск,
Россия, 426009.
Тел.: 8(3412)68–04–56.
E-mail: igaisin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
06.04.20 и принята к печати 21.10.20.

Резюме

Проведен обзор литературы по классификации, диагностике и лечению гипертензивных состояний беременности и раннего послеродового периода (хронической артериальной гипертензии (АГ), гестационной АГ, преэклампсии (ПЭ)), представленной различными обществами кардиологов и акушеров-гинекологов. Рассматривается международно согласованное широкое определение ПЭ, предложенное Международным обществом по изучению гипертензии при беременности (*ISSHP*) в 2018 году и поддержанное Международной федерацией гинекологии и акушерства (*FIGO*) в 2019 году, методы ее прогнозирования и профилактики. Рассматриваются все варианты лечения умеренной и тяжелой АГ у беременных. Приводится новая классификационная система лекарств при беременности и лактации *PLLR* (Правило маркировки лекарств при беременности и лактации) *FDA* (2015). Представлены лечебные цели артериального давления (АД) при АГ у беременных женщин и пороговые значения АД у беременных, при которых необходимо начинать лечение АГ. Приведены факторы риска, причины, клинические проявления, диагностические исследования и медицинская помощь при неотложных гипертензивных состояниях беременности. Приводится доказательная база, свидетельствующая о повышенном материнском и неонатальном риске АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. при беременности как нового критерия АГ Американской коллегии кардиологии и Американской ассоциации сердца *ACC/AHA* 2017 года.

Ключевые слова: гипертензивные расстройства беременности, хроническая и гестационная гипертензия, преэклампсия, классификация, профилактика, лечение

Для цитирования: Гайсин И. Р., Исхакова А. С. Диагностика и лечение гипертензивных состояний беременности. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):146–169. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-146-169

Diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: a narrative review

I. R. Gaisin¹, A. S. Iskhakova²

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

² Clinical Diagnostic Centre of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Corresponding author:

Ilshat R. Gaisin,
Izhevsk State Medical Academy,
87b Lenina str., Izhevsk, 426009 Russia.
Phone: 8 (3412) 68-04-56.
E-mail: igaisin@mail.ru

Received 6 April 2020;
accepted 21 October 2020.

Abstract

The paper overviews classification, diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy and early postpartum period (chronic hypertension (HTN), gestational HTN, pre-eclampsia) provided by different societies of cardiology and obstetrics and gynecology. The definition of pre-eclampsia offered by the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (*ISSHP*) in 2018 and supported by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (*FIGO*) in 2019, its screening and prevention are considered. All treatment options of moderate and severe HTN in pregnancy are reviewed. A new US Food and Drug Administration (*FDA*) classification system of drug therapy for pregnancy and lactation Pregnancy and Lactation Labelling Rule (*PLLR*, 2015) is presented. Treatment goals of HTN and blood pressure (BP) thresholds in pregnancy as well as risk factors, causes, clinical presentation, diagnostic workup and management of hypertensive emergencies in pregnancy are provided. We discuss the evidence of BP \geq 130/80 mmHg as a factor of high maternal and neonatal risks proposed by the American College of Cardiology/American Heart Association (2017) as the HTN criteria in pregnancy.

Key words: hypertensive disorders of pregnancy, chronic and gestational hypertension, pre-eclampsia, classification, prevention, treatment

For citation: Gaisin IR, Iskhakova AS. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: a narrative review. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):146–169. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-146-169

Гипертензивные расстройства — самые частые гестационные сердечно-сосудистые события, они встречаются в 5–10% всех беременностей [1, 2], а по российским данным — в 7–30% [3, 4]. Осложнения, связанные с артериальной гипертензией (АГ) у беременных женщин, остаются во всем мире главной причиной материнской, фетальной и неонатальной заболеваемости и смертности [2].

Диагностика и классификация АГ у беременных

Утвержденным на сегодняшний день критерием АГ в гестационном периоде является общепринятый в Европе и России критерий АГ у взрослых — клиническое/офисное артериальное давление

(АД) \geq 140/90 мм рт. ст. или домашнее/дневное АД \geq 135/85 мм рт. ст. [2–6]. Однако терминология гипертензивных нарушений у беременных женщин до сих пор не унифицирована [2, 3, 7–11] (табл. 1, 2).

Рабочая группа по АГ у беременных американской Национальной образовательной программы по высокому АД в 2000 году опубликовала доклад, в котором предложила следующую классификацию и дефиниции гестационных гипертензивных расстройств [12]:

1. Хроническая АГ. Предсуществующая АГ с/без протеинурии (ПУ), диагностированная до, во время беременности или после ее завершения;

2. Преэклампсия (ПЭ)/эклампсия. ПУ ($>$ 300 мг/сутки или ++ в 2 пробах мочи) в сочетании с впер-

вые возникшей АГ после 20-й недели беременности. Вследствие низкой специфичности отеки не учитываются в диагностике ПЭ;

3. ПЭ, наложившаяся на хроническую АГ. Повышение АД сверх обычного для женщины уровня, изменение уровня ПУ или дисфункция органов;

4. Гестационная АГ. Впервые развившаяся АГ с АД от 140/90 мм рт. ст. в 2 отдельных определениях после 20-й недели беременности:

а) преходящая (транзиторная) АГ беременных — если не появилась ПУ к моменту родоразрешения, и АД возвращается к норме через 12 недель после завершения беременности (ретроспективный диагноз);

б) хроническая АГ — сохраняется подъем АД через 12 недель после родов.

Европейское общество кардиологии (ESC) в руководствах 2003 [13], 2011 [10] и 2018 [2] годов по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности и авторы руководства по АГ ESC/ESH (Европейского общества артериальной гипертензии) 2018 года [6] использовали классификацию гестационных гипертензивных состояний Канадского общества гипертензии от 1997 года [14] (табл. 1):

1. Предсуществующая АГ — встречается у 1–5% беременных и характеризуется АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., предшествующим гестации или развивающимся до 20 недель беременности и обычно сохраняющимся более 42 дней после родоразрешения. АГ может быть ассоциирована с ПУ;

2. Гестационная АГ — индуцированная беременностью АГ с/без ПУ, осложняет 6–7% беременностей. АГ развивается после 20 недель гестации и в большинстве случаев разрешается в течение 42 дней после родов. Характеризуется бедной органной перфузией;

3. ПЭ — гестационная гипертензия, ассоциированная с клинически значимой ПУ (≥ 300 мг за 24 часа или альбумин/креатинин ≥ 30 мг/ммоль в образце мочи), встречается в 5–7% беременностей [15];

4. Предсуществующая АГ плюс наложившаяся гестационная АГ с ПУ. Предшествовавшая АГ ассоциирована с дальнейшим увеличением АД, и ПУ составляет $\geq 0,3$ г в суточной моче после 20 недель беременности, частота ПЭ возрастает до 25%;

5. Антенатально не классифицируемая гипертензия характеризуется наличием или отсутствием системных проявлений. Диагностика базируется на выявлении АГ после 20 недель беременности без сведений о предшествующих данных АД. Переоценка диагноза необходима на 42-й день после родов или позже. Если гипертензия к этому времени разрешается, состояние должно быть реклассифицировано как гестационная АГ с ПУ или без нее. Если

АГ сохраняется, диагноз должен быть пересмотрен в пользу предсуществующей АГ [2].

Традиционно выделяют 2 степени АГ у беременных, умеренную (140–159/90–109 мм рт. ст.) и тяжелую ($\geq 160/110$ мм рт. ст.) [1, 2], хотя авторы руководств ESC и ESC/ESH называют значения АД $\geq 170/110$ мм рт. ст. как требующие госпитализации женщины [2, 6].

Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, секция «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных») в Рекомендациях 2010 и 2013 годов «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» использовал европейский подход к дефинициям АГ у беременных, в том числе 6-недельный критерий нормализации гестационной АГ [9, 16]. Эта позиция оправдана с точки зрения акушерства-гинекологии, поскольку именно 42 дня считаются послеродовым периодом, в течение которого родильница наблюдается в женской консультации для отслеживания материнской смертности [17].

Рабочая же группа ВНОК по высокому АД при беременности совместно со специалистами Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова в 2010 году выпустила клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных» [18], в которых использовала классификацию АГ при беременности, основанную на упомянутом выше американском докладе [12] и на традиционной отечественной кардиологической терминологии:

1. Хроническая АГ (гипертоническая болезнь или вторичные (симптоматические) АГ) — все гипертензивные состояния, диагностированные у женщины до беременности или до 20-й ее недели;

2. Гестационная АГ — вызванная беременностью АГ развивается после 20-й недели, «рабочий» диагноз периода гестации:

а) если АД самопроизвольно нормализуется до 12 недель после родов, ретроспективно устанавливается транзиторная (преходящая) АГ;

б) при сохранении АГ через 12 недель после родов диагноз гестационной АГ меняется на гипертоническую болезнь или какой-либо вариант вторичной (симптоматической) АГ;

3. ПЭ (гестационная АГ и ПУ)/эклампсия (присоединение судорог);

4. ПЭ/эклампсия на фоне хронической АГ [18].

В 2018 году Комитет экспертов секции «Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных» (руководитель — профессор Р. И. Стрюк) Российского кардиологического общества (РКО) в двух редакциях национальных рекомендаций «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ ДЕФИНИЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (И ПОСЛЕ РОДОВ),
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ОБЩЕСТВАМИ КАРДИОЛОГОВ

Категория	ACC/AHA [5]	РКО [3]	ESC/ESH [2, 6]	РМОАГ [20]	РКО/МЗ РФ [21]
Хроническая АГ/эссенциальная АГ	Критерии АГ: САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 80 мм рт. ст. (1-я стадия АГ САД 130–139 или ДАД 80–89; 2-я стадия САД ≥ 140 или ДАД ≥ 90). Существоющая АГ у только что забеременевшей женщины	АГ, имевшаяся до беременности — ГБ или симптоматическая АГ — повышение уровня АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. ($\geq 135/85$ мм рт. ст. в домашних условиях или при СМАД), определяемое до наступления беременности или до 20 недель беременности. АГ, диагностированная после 20 недель гестации и не исчезающая в течение 12 недель после родов, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно. Необходимо подтвердить повышение АД как минимум двумя измерениями с интервалом не < 15 минут на той же руке	Предшествующая АГ (офисное САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.): предшествует беременности или развивается до 20 недель гестации. Обычно сохраняется > 42 дней после родов. Может быть ассоциирована с ПУ	(Предшествующая АГ) — повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., определяемое до наступления беременности или до 20-й недели ее развития, а также АГ, диагностируемая после 20-й недели гестации, но не исчезающая в течение 6–12 недель после родов	АГ, развившаяся до беременности — АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.), определяемая до беременности или проявившаяся до 20 недель беременности и персистирующая более 6 недель после родов. АГ, диагностированная после 20-й недели гестации и не исчезающая в течение 6 недель после родов, также классифицируется как существовавшая ранее АГ, но уже ретроспективно
Гестационная АГ	Преходящая АГ	Состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. после 20 недель, в течение 12 недель после родов АД возвращается к нормальному уровню	Развивается после 20 недель гестации и обычно разрешается в течение 42 дней после родов	Состояние, вызванное беременностью и проявляющееся повышением уровня АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. после 20-й недели беременности. В течение 6–12 недель после родов АД возвращается к нормальному уровню	Состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. в первые после 20 недель, со спонтанной нормализацией АД в течение 6 недель после родов

Категория	ACC/ANA [5]	РКО [3]	ESC/ESH [2, 6]	РМОАГ [20]	РКО/МЗ РФ [21]
ПЭ/эклампсия	Опасная форма АГ с ПУ, которая имеет свойство приводить к серьезным неблагоприятным последствиям для матери (инсульт, сердечная недостаточность) и плода (малый для гестационного возраста, преждевременные роды)	Системный специфичный для беременности синдром, развивающийся после 20-й недели беременности и характеризующийся повышением АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., ПУ, в ряде случаев проявлениями полиорганной недостаточности	Гестационная АГ с существенной ПУ ($> 0,3$ г/сутки или альбумин/креатинин ≥ 30 мг/ммоль)	Мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. в сочетании с ПУ (≥ 300 мг/л в суточной моче), нередко — признаками полиорганной недостаточности	Гестационная АГ с ПУ > 300 мг/сут или альбумин/креатинин в разовой порции мочи > 30 мг/ммоль, в ряде случаев с проявлениями полиорганной недостаточности
ПЭ/эклампсия, нарастающая на хроническую АГ	Тяжелая АГ, часто в условиях ПЭ, требующая неотложного лечения для предупреждения сердечной недостаточности, инсульта и неблагоприятных фетальных исходов	Выделяются 2 клинические формы ПЭ: умеренная и тяжелая Эклампсия — приступ судорог или серия судорожных приступов на фоне ПЭ при отсутствии других причин	Поскольку ПУ может быть поздним проявлением ПЭ, ее надо подозревать, когда АГ <i>de novo</i> сопровождается головной болью, расстройствами зрения, болью в животе или патологическими лабораторными тестами, особенно тромбоцитопенией и/или нарушением печеночной функции	Выделяется умеренная и тяжелая ПЭ	Хроническая АГ, осложненная ПЭ

Продолжение таблицы 1

Категория	ACC/AHA [5]	РКО [3]	ESC/ESH [2, 6]	РМОАГ [20]	РКО/МЗ РФ [21]
Другие варианты АГ	Не упоминаются	<p>В группу хронической АГ также входят: 1. Гипертония «белого халата» — повышение АД при офисных измерениях (АД \geq 140/90 мм рт. ст.), и АД < 140/90 мм рт. ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД (среднесуточное АД < 135/85 мм рт. ст.)</p> <p>2. Маскированная АГ — АД < 140/90 мм рт. ст. при офисном измерении и АД \geq 140/90 мм рт. ст. при самостоятельном (домашнем) измерении или при СМАД (среднесуточное АД \geq 135/85 мм рт. ст.)</p>	Антенатально не классифицируемая АГ: когда АД впервые измерено после 20 недель гестации и диагностирована АГ (известно, была ли она раньше), необходима переоценка после 42 дней после родов	Не упоминаются	Не упоминаются

Примечание: ACC/AHA (*American College of Cardiology / American Heart Association*) — Американская коллегия кардиологов / Американская ассоциация сердца; РКО — Российское кардиологическое общество; ESC/ESH (*European Society of Cardiology / European Society of Hypertension*) — Европейское общество кардиологов / Европейское общество артериальной гипертензии; РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии; МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГБ — гипертоническая болезнь; АД — артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ПУ — протеинурия, ПЭ — презлампсия.

СРАВНЕНИЕ ДЕФИНИЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
(И ПОСЛЕ РОДОВ), ИСПОЛЬЗУЕМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ОБЩЕСТВАМИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Категория	ACOG [1]	SOGC [23]	RCOG [22]	SOMANZ [25]	ISSHP [30]
Хроническая АГ	САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., известное до наступления беременности или выявленное до 20-й недели гестации без лежащей в основе причины	САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., которое развивается либо до беременности, или $<$ 20 ⁺⁰ недели гестации	АГ, существующая на регистрационном визите или до 20-й недели, или если женщина уже принимает антигипертензивное лекарство, когда обращается в акушерскую службу	САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., подтвержденное до беременности или до 20-й завершённой недели гестации без известной причины	АГ, известная до беременности или возникшая в ее первые 20 недель: Хроническая АГ: эссенциальная, вторичная
		Предсуществующая АГ с коморбидными состояниями			
Гестационная АГ	Впервые возникшие повышения АД после 20-й недели гестации, часто близко к родам, при отсутствии сопутствующей ПУ	Предсуществующая АГ с наложившейся ПЭ	Новая АГ, появляющаяся после 20-й недели без существенной ПУ	Впервые возникшая АГ после 20-й недели гестации без каких-либо материнских или фетальных признаков ПЭ, с последующим возвратом АД к норме в течение 3 месяцев после родов	АГ, возникшая <i>de novo</i> на \geq 20-й неделе: 1. Транзиторная гестационная АГ — АГ, возникающая во II или III триместре и разрешающаяся без лечения во время беременности. 2. Гестационная АГ — АГ, возникшая <i>de novo</i> в/после 20 недель гестации при отсутствии проявлений ПЭ
		АГ, которая развивается впервые на \geq 20 ⁺⁰ недели гестации			
		Гестационная АГ с коморбидными состояниями			
		Гестационная АГ с доказательством ПЭ			

Продолжение таблицы 2

Категория	ACOG [1]	SOGC [23]	RCOG [22]	SOMANZ [25]	ISSHP [30]
ПЭ/эклампсия	АГ, как определено выше, ассоциированная с ПУ (24-часовая экскреция ≥ 300 мг), диагностированная после 20-й недели неосложненной гестации до 2 недель после родов. При отсутствии ПУ — впервые возникшая АГ с появлением любого из следующих признаков: число тромбоцитов $< 100\,000/\text{мкл}$; креатинин сыворотки $> 1,1$ мг/дл или удвоение его концентрации при отсутствии других болезней почек; трансаминиты до двух нормальных концентраций; отек легких; церебральные/глазные симптомы	Гестационная АГ с одним или более из следующего: новая ПУ; одно или более неблагоприятное состояние ^а ; одно или более тяжелое осложнение ^б	Новая АГ, появляющаяся после 20-й недели с существенной ПУ. Эклампсия — судорожное состояние, ассоциированное с ПЭ. Синдром гемолиза, повышенного уровня печеночных ферментов и тромбоцитопении. Тяжелая ПЭ: ПЭ с тяжелой АГ, и/или симптомами, и/или биохимическими и/или гематологическими нарушениями	Мультисистемное расстройство, уникальное для человеческой беременности, характеризуется АГ и вовлечением одной или более другой системы органов и/или плода	АГ, возникшая <i>de novo</i> на ≥ 20 -й неделе: АГ <i>de novo</i> на сроке ≥ 20 недель гестации в сочетании с ПУ и/или доказательством острого почечного повреждения, дисфункции печени, неврологических проявлениями, гемолитическими проявлениями, гемолизом или тромбоцитопенией у матери или задержкой роста плода. В некоторых случаях ПЭ может развиваться или быть распознана впервые в родах или в раннем послеродовом периоде
ПЭ/эклампсия, наложившаяся на хроническую АГ	АГ, диагностированная до гестации или в ранние ее сроки, и развитие ассоциированной ПУ	АГ совместно с развитием одного или более из следующего на сроке ≥ 20 недель: резистентная АГ; новая или ухудшающаяся ПУ; одно или более неблагоприятное состояние ^а ; одно или более тяжелое осложнение ^б	Не упоминается	Женщина с хронической АГ с одним или более системным проявлением ПЭ после 20-й недели гестации	Одно или более из вышеперечисленных проявлений ПЭ, возникших в дополнение к хронической АГ

Категория	ACOG [1]	SOGC [23]	RCOG [22]	SOMANZ [25]	ISSHP [30]
Другие варианты АГ	АГ «белого халата»: повышено АГ, преимущественно в присутствии медработников	<p>АГ «белого халата»: АГ, повышенное при офисном измерении, но постоянно нормальное при внеофисном измерении (< 135/85 мм рт. ст.) при СМАД или домашнем мониторинге АГ</p> <p>Транзиторный гипертензивный эффект: повышенное АД может быть вызвано окружающими стимулами (например, боль при родах)</p> <p>Маскированный гипертензивный эффект: АД, постоянно нормальное при офисных измерениях (САД < 140 мм рт. ст. или ДАД < 90 мм рт. ст.), но повышенное при внеофисных измерениях (≥ 135/85 мм рт. ст.) при СМАД или повторном домашнем мониторинге</p>	Не упоминается	<p>АГ «белого халата»: повышенное АД в присутствии клинического специалиста, но нормальное АД, оцененное либо по данным СМАД, либо при домашнем мониторинге</p> <p>Вторичная АГ — повышенное АД при наличии побуждающего фактора, такого как: ХБП (например, гломерулонефрит, рефлюкс-нефропатия и поликистозная болезнь почек взрослых); стеноз почечной артерии; системное заболевание с вовлечением почек (например, СД или СКВ); эндокринные расстройства (например, феохромоцитомы, синдром Кушинга и первичный гиперальдостеронизм); коарктация аорты</p>	<p>АГ, известная до беременности или возникшая в ее первые 20 недель:</p> <p>1. АГ «белого халата» — повышенное офисное /клиническое АД (≥ 140/90 мм рт. ст.), но нормальное АД, измеренное дома или на работе (< 135/85 мм рт. ст.);</p> <p>2. Маскированная АГ — нормальное АД в клинике или на визитах к врачу, но повышенное в другое время (диагностируется типично с помощью СМАД или домашнего мониторинга АД с помощью автоматического тонометра)</p>

Продолжение таблицы 2

Примечание: ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecology*) — Американская коллегия акушерства и гинекологии; SOGC (*Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada*) — Общество акушеров и гинекологов Канады; RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynecologists*) — Королевская коллегия акушеров и гинекологов; SOMANZ (*Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand*) — Общество акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии; ISSHP (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) — Международное общество по изучению гипертензии при беременности; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ПЭ — преэклампсия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПУ — протеинурия; АД — артериальное давление; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; СКВ — системная красная волчанка; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ^a — неблагоприятное состояние: вовлечение системы органов, таких как центральная нервная система (головная боль, глазные симптомы, судороги и так далее), сердечно-сосудистая (боль в грудной клетке, гипоксия, плохо контролируемая АГ и так далее), гематологическая (тромбоцитопения, повышенное международное нормализованное отношение или активированное частичное тромбопластиновое время и другие), почки (повышенный уровень креатинина, мочевой кислоты, новое показание для диализа и так далее), печень (боль в правом подреберье, трансаминалит, гипоальбуминемия и так далее) или фетоплацентарная система (ненормальная частота сердечных сокращений плода, маловодие, преждевременные роды и так далее); ^b — тяжелое осложнение: осложнения центральной нервной системы (например, эклампсия, синдром задней обратимой энцефалопатии, кортикальная слепота, шкала комы Glasgow < 13 баллов, инсульт, транзиторная ишемическая атака или обратимый неврологический ишемический дефицит), кардиореспираторные (например, неконтролируемая тяжелая АГ свыше 12 часов, несмотря на использование 3 антигипертензивных медикаментов, сатурация кислорода < 90%, отек легких, положительная инотропная поддержка или ишемия или инфаркт миокарда), гематологические (число тромбоцитов < 50 × 10⁹/л или переливание любого компонента крови), почечные (острое почечное повреждение или новое показание к диализу), печеночные (международное нормализованное отношение > 2 при отсутствии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или приема варфарина) или фетоплацентарной системы (отслойка с доказательством материнских или фетальных отклонений, обратная волна А-венозного протока или преждевременные роды).

беременности 2018» также принял американскую классификацию АГ у беременных женщин [12] в модификации О. Н. Ткачевой и соавторов [18], добавив выделение в группе хронической АГ гипертензии «белого халата» и маскированной АГ и убрав понятие «транзиторная АГ беременных» [3, 19] (табл. 1).

Специалисты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) в 2019 году в классификации АГ у беременных предложили компромиссный вариант сроков нормализации АД после родов при гестационной АГ — 6–12 недель (табл. 1) [20].

В 2020 году РКО на основе клинических рекомендаций РМОАГ «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» [20] и руководства по АГ ESC/ESH [6] разработало и утвердило клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» [21], где выделило следующие клинические варианты АГ у беременных женщин (табл. 1):

1. Хроническая АГ — АГ, развившаяся до беременности или проявившаяся до 20 недель гестации и сохраняющаяся более 6 недель после родов. АГ, впервые установленная после 20-й недели беременности и не исчезнувшая в течение 6 недель после ее завершения, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно;

2. Гестационная АГ — вызванная беременностью АГ впервые после 20 недель с нормализацией АД спонтанно в течение 6 недель после родов;

3. ПЭ — гестационная АГ с ПУ > 300 мг/сут или отношением альбумин/креатинин в разовой порции мочи > 30 мг/ммоль, в ряде случаев с полиорганной недостаточностью;

4. Хроническая АГ, осложненная ПЭ [21].

С 2013 года влиятельные акушерско-гинекологические сообщества обновили свои руководства по АГ в период беременности и (в Великобритании в 2010 году) — после родов [1, 22–25], в которых претерпела изменение классификационная схема гипертензивных состояний у беременных, в особенности — определение ПЭ (табл. 2). Согласно Американскому, Канадскому и Австрало-новозеландскому руководствам, а также положению Международного общества по изучению гипертензии при беременности (ISSHP), ПУ не коррелирует с исходами ПЭ и более не является ее обязательным компонентом, если есть признаки поражения других органов (нарушение функции почек — креатинин > 1,1 мг/дл или удвоение его концентрации при отсутствии других болезней почек, нарушение функции печени — трансаминалиты до двух нормальных концентраций, отек легких, тромбоцитопения < 100000/мкл, церебральные или глазные симптомы) [26–28].

Однако, как было показано на когорте Финского консорциума ПЭ *FINNPEC*, различий по частоте ПЭ с использованием прежних и обновленных классификаций ПЭ оказалось мало [29].

Эксперты *ESC* в 2018 году признали, что ПУ может быть поздним проявлением ПЭ, ее надо подозревать, когда *de novo* АГ сопровождается головной болью, расстройствами зрения, болью в животе или патологическими лабораторными тестами, особенно тромбоцитопенией и/или нарушением печеночной функции (табл. 1) [2, 6].

В настоящее время международно согласованным определением ПЭ является предложенное *ISSHP* в 2018 году [30] и поддержанное Международной федерацией гинекологии и акушерства (*FIGO*) [31]. Согласно *ISSHP* и *FIGO*, ПЭ определяется как систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. при, как минимум, двух измерениях с интервалом 4 часа у нормотензивных до этого женщин в сочетании с одним или более состояниями, впервые возникшими в срок ≥ 20 недель беременности:

1. ПУ (оцененная скринингом с помощью автоматического анализа тест-полоски $\geq 2+$, затем определенная количественно путем отношения альбумин/креатинин мочи ≥ 30 мг/ммоль, или $\geq 0,3$ мг/мг, или белок мочи ≥ 300 мг/24 ч);

2. Доказательство дисфункции других материнских органов, включая:

- острое почечное повреждение (креатинин ≥ 90 мкмоль/л, или ≥ 1 мг/дл);

- вовлечение печени (повышенные уровни трансаминаз, например, аланин- или аспаргатаминотрансферазы > 40 МЕ/л с наличием или без болей в правом верхнем квадранте или эпигастральной области живота);

- неврологические осложнения (например, эклампсия, нарушенный психический статус, слепота, инсульт, подергивания мышц, сильная головная боль и персистирующие выпадения полей зрения);

- или гематологические осложнения (тромбоцитопения — число тромбоцитов $< 150\,000$ /мкл, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гемолиз), или

3. Маточно-плацентарная дисфункция (задержка роста плода, патологические показатели доплеровского сигнала артерии пуповины или мертворождение) [31].

Наконец, последняя по времени классификация *ISSHP* гипертензивных расстройств беременности и ключевые положения по ней представлены следующим образом (табл. 2) [30]:

I. АГ, известная до беременности или возникшая в ее первые 20 недель:

1. Хроническая АГ. Связана с неблагоприятными материнскими и фетальными исходами и должна вестись жестким контролем АД матери (110–140/85 мм рт. ст.), мониторингом роста плода и повторяющейся оценкой развития ПЭ и материнских осложнений. Это может быть выполнено в амбулаторных условиях:

а) эссенциальная АГ;

б) вторичная АГ.

2. АГ «белого халата» относится к повышенному офисному/клиническому АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), но нормальному АД, измеренному дома или на работе ($< 135/85$ мм рт. ст.); это не вполне безобидное состояние и ведет к повышенному риску ПЭ.

3. Маскированная АГ — другая, более трудная для диагностики форма АГ, характеризуется нормальным АД при офисных измерениях, но повышенным в другое время; диагностируется типично с помощью суточного мониторинга АД или автоматического домашнего мониторинга АД.

II. АГ, возникшая *de novo* на 20-й или более неделях гестации. Важно, чтобы нормальное АД было документировано либо до беременности, либо в ранние сроки гестации до связанного с беременностью падения АД. Иначе нормальное АД, впервые измеренное после 12 недель беременности, может отражать обычное снижение АД от исходного уровня, которое происходит к концу I триместра; в таком случае по-прежнему может быть хроническая АГ, замаскированная падением АД в I триместре.

1. Транзиторная гестационная АГ — это АГ, возникающая во II или III триместре и разрешающаяся без лечения во время беременности. АГ обычно выявляется в клинике, но затем «успокаивается» при повторных измерениях АД, например, выполненных в течение курса из нескольких часов в отделении дневного наблюдения. Это отличается от АГ «белого халата», которая, по определению, должна быть представлена с ранних сроков беременности. Транзиторная гестационная АГ ассоциирована с 40-процентным риском развития настоящей гестационной АГ или ПЭ в ходе беременности [33] — факт, подчеркивающий важность тщательного наблюдения таких женщин.

2. Гестационная АГ — АГ, возникшая *de novo* в/после 20 недель гестации при отсутствии проявлений ПЭ. Обычно не сопровождается задержкой роста плода. Исходы беременности обычно хорошие, но примерно у $\frac{1}{4}$ женщин гестационная АГ (в особенности возникшая в срок < 34 недель) прогрессирует в ПЭ и имеет более плохие исходы.

3. ПЭ *de novo* или наложившаяся на хроническую АГ. ПЭ — комплексное медицинское расстройство; ежегодно во всем мире из-за нее происходит

> 500 000 фетальных и неонатальных смертей и > 70 000 материнских смертей. ПЭ может усугубляться быстро и без «предупреждения», может стать большой угрозой для матери и плода на любой стадии, поэтому не рекомендуется классифицировать ее на умеренную или тяжелую [30]. До сих пор в России было принято делить ПЭ на умеренно выраженную и тяжелую [3, 4, 20]. Американская коллегия акушеров и гинекологов *ACOG* вместо диагноза «тяжелая ПЭ» обсуждает «ПЭ с/без тяжелых проявлений». ПУ не является обязательной для диагностирования ПЭ. Точнее, ПЭ диагностируется при наличии АГ *de novo* на сроке ≥ 20 недель гестации в сопровождении с ПУ и/или доказательством материнского острого почечного повреждения, дисфункции печени, неврологических проявлениями, гемолизом или тромбоцитопенией, или задержкой роста плода. В некоторых случаях ПЭ может развиться или быть распознана впервые в родах или в раннем послеродовом периоде [30]. Синдром гемолиза, повышения уровня печеночных ферментов, низкого числа тромбоцитов — (серьезное) проявление ПЭ и не является отдельным расстройством [30]. Это еще одно нововведение *ISSHP*, поскольку традиционно *HELLP*-синдром рассматривали как осложнение ПЭ или АГ беременных [4, 3].

Как видим, принятые в 2017 году новые критерии АГ Американской коллегии кардиологии (*ACC*) и Американской ассоциации сердца (*AHA*) ($\geq 130/80$ мм рт. ст.) [5] (табл. 1), не нашли применения в периоде беременности [2, 3, 30, 31] (в том числе не поддержаны Американской коллегией акушеров и гинекологов в 2019 году [34, 35]), в Европейском руководстве по АГ 2018 года [6] и в Российских клинических рекомендациях 2019–2020 годов [20, 21].

Однако накапливаются данные о том, что риск развития ПЭ выше у женщин, находящихся во время беременности даже в категории «повышенного АД» (САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст. по новой американской дефиниции АГ [5]), чем у нормотензивных беременных (< 120/80 мм рт. ст. по новой классификации [5]), а у беременных с 1-й стадией АГ (130–139/80–89 мм рт. ст. [5]), в сравнении с нормотензивными, выше риск и ПЭ, и связанных с ней преждевременных родов и неблагоприятных фетальных исходов [36]. В другом исследовании был проведен вторичный анализ данных 2947 женщин низкого риска с одноплодной беременностью с АД, измеренным в сроки 13–25 недель [37]. Даже АД в диапазоне 130–135 мм рт. ст. САД и/или ДАД 80–85 мм рт. ст. сопровождалось существенно повышенным риском ПЭ, гестационного диабета и преждевременных родов, чем у нормотензивных

по новой градации *ACC/AHA* (2017) женщин; прием низких доз аспирина предупреждал эти состояния [37]. А. Hauspurg и соавторы (2019) провели вторичный анализ данных 8924 нерожавших женщин без анамнеза хронической АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) или диабета, включенных в исследование исходов беременности в 2010–2014 годах в 8 клинических центрах США [38]. Было доказано, что развитие АГ 1-й стадии по новым критериям *ACC/AHA* [5] в I триместре ассоциировано с последующей ПЭ с тяжелыми проявлениями, гестационной АГ, гестационным диабетом, преждевременными родами, низким весом при рождении и оперативными вагинальными родами [38]. J. Hu и соавторы (2019) использовали данные одноцентрового исследования когорты детей, рожденных 16345 женщинами в Китае с 2012 по 2016 год [39]. Гестационная АГ была диагностирована у 4,2% женщин по традиционной классификации и у 25,1% — по градации *ACC/AHA* (2017). «Новая» гестационная АГ ($\geq 130/80$ мм рт. ст.), но не категория повышенного АД (120–129 / < 80 мм рт. ст.), была связана с нарушенными показателями печеночной, почечной и коагуляционной функций во время беременности у матерей и повышенным риском неблагоприятных исходов для новорожденных, включая недоношенность и малые для гестационного возраста весовые показатели [39]. Таким образом, есть доказательная база, позволяющая специалистам активно призывать принять новое руководство *ACC/AHA* (2017) для выявления высокого АД при беременности и улучшения усилий по снижению материнского и неонатального риска [36–41].

Согласно инициативе *FIGO* [31], ПЭ может субклассифицироваться на:

1. Рано возникшую ПЭ, или раннюю ПЭ, по терминологии отечественных акушеров-гинекологов [42] (с родами на < 34⁺⁰ неделе беременности);
2. ПЭ при недоношенной беременности (с родами на < 37⁺⁰ неделе беременности);
3. Поздно возникшую, или позднюю [42] ПЭ (с родами на $\geq 34^{+0}$ неделе беременности);
4. ПЭ при доношенной беременности (с родами на $\geq 37^{+0}$ неделе беременности) [31].

Эти подкатегории ПЭ не являются взаимоисключающими [31]. R. V. Ness и J. M. Roberts в 1996 году предложили делить ПЭ на 2 большие категории: плацентарную и материнскую [43]; в дальнейшем ее разделили на рано возникшую (< 34 недель беременности) и поздно возникшую (> 34-й недели гестации) ПЭ [44]. Эти 2 подтипа ПЭ, скорее, имеют различную этиологию и фенотипы. При плацентарной, или рано возникшей ПЭ этиологией является ненормальная плацентация в условиях

гипоксических состояний с недостаточной физиологической трансформацией спиральных артерий и ангиогенными маркерами: высоким уровнем растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы-1 — *sFlt-1* (возможно, ключевым медиатором в развитии ПЭ), низким уровнем плацентарного фактора роста — *PlGF* и высоким отношением *sFlt-1* к *PlGF*, в сравнении с материнской ПЭ [44]. Плацентарная (рано возникшая) ПЭ имеет большую частоту плацентарных повреждений, особенно между 28-й и 32-й неделями беременности [45], и поэтому связана с задержкой роста плода и гораздо более высоким риском краткосрочной и отдаленной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [44, 47–49]. При материнской, или поздно возникшей ПЭ проблема возникает из взаимодействия между предположительно нормальной плацентой и материнскими факторами, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию и микрососудистое повреждение [28]. Материнская (поздно возникшая) ПЭ, скорее, является декомпенсированным ответом на оксидативный стресс в плаценте в виде дисфункционального материнского эндотелия [28]. Эндотелиальная дисфункция, являющаяся одним из аспектов системного материнского воспалительного ответа, может привести к генерализованной вазоконстрикции и снижению кровотоку в различных органах, включая сердце, почки и головной мозг [50]. Поскольку уровень патологии находится не в плаценте, обычно такая ПЭ связана с низкой частотой вовлечения плода и более благоприятными перинатальными исходами [47, 49]. Несмотря на патофизиологические различия между подтипами ПЭ, разграничения между ними не всегда четкие, поскольку два подтипа могут существенно перекрещиваться, например, у возрастных женщин с сосудистым заболеванием, у которых происходит ненормальная плацентация [28]. Поэтому, хотя субтипирование может быть полезным в понимании и прогнозировании состояния, большинство пациенток с ПЭ имеют элементы обеих патологий [28, 51, 52].

FIGO выделяет большое число материнских факторов риска (ФР), ассоциированных с развитием ПЭ: старший возраст (≥ 35 лет на момент родов), первые роды или рождение ребенка от другого партнера, анамнез перенесенной ПЭ, короткий (< 12 месяцев) или большой интервал (> 72 месяцев) между беременностями, использование вспомогательных репродуктивных технологий (те, где проводится стимуляция эстрогенами), семейный анамнез ПЭ (мать и сестры), ожирение, афро-карибское или юго-восточное расовое происхождение, коморбидные состояния, включая гипергликемию при беременности, предсуществующую хроническую АГ,

болезнь почек или аутоиммунные болезни, такие как системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [31].

FIGO предлагает следующий универсальный скрининг ПЭ [31]. В качестве одноэтапной процедуры до конца I триместра все беременные женщины должны пройти скрининг, включающий выявление ФР и биомаркеров (предлагается следующий калькулятор риска: fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia). Наилучший комплексный скрининг включает материнские ФР, измерение среднего АД (ДАД + (САД — ДАД) / 3), *PlGF* (или отношение уровня *sFlt-1* к *PlGF*; ≤ 38 предсказывает отсутствие ПЭ в течение недели) [30] и среднего пульсационного индекса в маточной артерии. Высоким считают риск ≥ 1 из 100 [31]. Базовый скрининг должен включать определение материнских ФР и измерение среднего АД, а далее проводить контингентный скрининг (*PlGF* и пульсационный индекс) [31]. Если у матери измеряется уровень ассоциированного с беременностью белка *A* (*PAPP-A*) при обычном скрининге анеуплоидий у плода в I триместре, то результат также может использоваться для оценки риска ПЭ [31]. В исправлении, опубликованном *FIGO* [32], уточняется, что все женщины на ранних сроках беременности в I триместре должны пройти скрининг на ПЭ с помощью оценки материнских ФР и АД. Биомаркеры предлагают возможность ранней диагностики и эффективного лечения, однако мировое сообщество признает, что необходимы дальнейшие доказательства их применимости во всех популяциях и этнических группах [32].

Для профилактики ПЭ женщины высокого риска должны получать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК ~ 150 мг ежедневно вечером) с 11–14⁶ до 36 недель беременности или до момента, когда начнутся роды или будет диагностирована ПЭ [31]. Всем другим беременным назначать АСК не следует [31]. У женщин с низким потреблением кальция (< 800 мг/сут) его заменитель (до 1 г элементарного Ca^{2+} в сутки) или пищевая добавка (1,5–2 г элементарного Ca^{2+} в сутки) могут снизить риск как рано, так и поздно возникшей ПЭ [31].

Лечение АГ у беременных женщин

Целью антигипертензивного лечения у беременных женщин является предупреждение тяжелой АГ и связанных с ней осложнений, обеспечение сохранения беременности, нормального развития плода и своевременного успешного родоразрешения [2, 3, 5, 20, 21].

Существует 3 обзора Кохрейновской базы данных по антигипертензивному лечению умеренной АГ во время беременности [53–55]. Лечение САД

140–169 мм рт. ст. и/или ДАД 90–109 мм рт. ст. снизило риск прогрессирования АГ на 50% в сравнении с плацебо, но не предупредило развитие ПЭ/эклампсии, малые параметры плода для гестационного возраста, преждевременные роды и младенческую смертность [53–55]. Развитие ПЭ/эклампсии, по-видимому, не зависит от уровня АД, что ограничивает возможности по антигипертензивной профилактике и лечению этого состояния [28]. Тем не менее β-блокаторы (ББ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) оказались эффективнее метилдопы в предупреждении ПЭ [55]. Ранее обзор 2 небольших исследований не показал улучшения исходов при более жестком лечении АД до целевых значений < 130/80 мм рт. ст. [54]. Результаты большого многонационального рандомизированного клинического исследования по лечению беременных с умеренной АГ показали, что более жесткая терапия с целевым ДАД 85 мм рт. ст. предупредила прогрессирование до тяжелой АГ, уменьшила частоту тромбоцитопении и повышения уровня печеночных ферментов с симптомами, имела тенденцию к снижению частоты HELLP-синдрома, по сравнению с ДАД 100 мм рт. ст., но на другие материнские и младенческие исходы интенсивность лечения не повлияла [56]. По-видимому, более жесткий контроль АД не только безопасен для плода, но и полезен для матери [28].

Согласно руководству ACC/AHA (2017), среди ББ наибольший опыт применения при АГ беременности накоплен по лабеталолу (неселективный ББ, в больших дозах проявляющий и α₁-блокирующее действие), среди БКК — по нифедипину; метилдопа (центральный α₂-агонист) и гидралазин (прямой вазодилататор) также могут использоваться при беременности [5].

Комитет экспертов РКО по заболеваниям сердечно-сосудистой системы у беременных (2018) с учетом отсутствия в России некоторых антигипертензивных препаратов (лабеталол, гидралазин) для плановой терапии АГ у беременных рекомендует метилдопу, нифедипин с медленным высвобождением активного вещества и метопролола сукцинат; резервными препаратами названы бисопролол и верапамил [3].

Эксперты ESC/ESH (2018) рекомендуют применять ББ у беременных и у женщин при планировании беременности [6], однако авторы руководства ESC 2018 года по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности считают, что ББ, по всей видимости, менее эффективны, чем БКК [2]. ББ могут вызывать у плода брадикардию, задержку роста и гипогликемию; поэтому их тип и доза должны тщательно выбираться, а применение ате-

нолола следует полностью избегать [2]. Препаратами выбора в этом руководстве названы метилдопа, лабеталол и БКК (продолгованный нифедипин, верапамил) [2]. Беременные с хронической АГ могут продолжить прием своих текущих антигипертензивных препаратов, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанов и прямых ингибиторов ренина, которые противопоказаны при беременности из-за неблагоприятных фетальных и неонатальных исходов [2]. Вследствие потенциальной опасности блокаторов РАС с I триместра беременности, ESC/ESH назвали женщин с потенциальной возможностью забеременеть без эффективной контрацепции категорией возможного противопоказания для назначения ИАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [6]. При ПЭ объем плазмы уменьшается, поэтому диуретическую терапию следует избегать, за исключением случаев олигурии, когда могут рассматриваться низкие дозы фуросемида [2]. Для профилактики эклампсии и лечения судорог рекомендовано внутривенное введение сульфата магния, но не совместно с блокаторами кальциевых каналов (существует риск гипотензии вследствие потенциального синергизма) [2, 57].

Национальное управление США по вопросам качества продовольствия и медикаментов FDA 30 июня 2015 года изменило классификационную систему лекарств при беременности и лактации [2, 58]. Прежние категории A, B, C, D, X заменены на *Pregnancy and Lactation Labeling Rule — PLLR* (Правило маркировки лекарств при беременности и лактации), которое предоставляет описательное суммирование риска и детальную информацию по клиническим результатам и данным, полученным на животных [59]. В связи с этим ESC рекомендует до начала лекарственной терапии при беременности проверить данные по клинической безопасности лекарства (табл. 7 в Руководстве; класс рекомендаций I, уровень доказанности C) [2]. При отсутствии клинических данных необходимо проверить электронные таблицы лекарств (www.safefetus.com, www.ema.europa.eu, www.accessdata.fda.gov, www.embryotox.de) на наличие данных доклинической безопасности лекарства при беременности (I, C) [2, 58]. При отсутствии адекватных данных по безопасности лекарства у беременных женщин решение должно основываться на индивидуальном профиле эффективности и безопасности лекарства и доступных данных по животным; решение должно приниматься совместно с пациенткой (IIa, C) [2]. Принятие решения, основанного только на предыдущих категориях FDA, более не рекомендовано (III, C) [2].

Эксперты РМОАГ (2019) рекомендуют у беременных с АГ метилдопу и нифедипин с медленным высвобождением активного вещества и считают возможным в качестве дополнительных препаратов осторожное назначение β_1 -блокаторов (метопролола сукцинат, бисопролол), вследствие риска ухудшения из-за ББ маточно-плацентарного кровотока, задержки роста и гибели плода [20].

В рекомендациях РКО, утвержденных Минздравом России, беременным женщинам с АГ рекомендованы препараты с замедленным высвобождением лекарственного вещества (названы метилдопа и нифедипин); резервными препаратами для плановой терапии являются верапамил и бисопролол [21].

Наконец, согласно *ISSHP* (2018), препаратами, подходящими для лечения умеренной АГ у беременных, являются метилдопа, лабеталол, окспренолол и нифедипин, 2-я или 3-я линия включают гидралазин и празозин [30].

Обзор, проведенный по лечению тяжелой АГ у беременных (2013), не выявил достаточных доказательств, чтобы рекомендовать конкретные препараты; в этих случаях предлагается использовать опыт клинической практики [60]. Обзор 15 рандомизированных клинических исследований (2014) при беременности (915 женщин) и одного исследования после родов выявил, что пероральный прием нифедипина и, возможно, пероральный прием лабеталола и метилдопы являются подходящими вариантами лечения тяжелой АГ во время беременности и после родов вместо парентерального введения лабеталола или гидралазина [61]. В большом открытом контролируемом исследовании (2019) 894 женщин с тяжелой АГ беременности были рандомизированы на получение нифедипина-ретард (10 мг и выше), лабеталола 200 мг *per os* с повышением дозы при сохранении АГ или метилдопы 1000 мг без эскалации дозы [62]. Все три режима позволили достичь первичной конечной точки (АД 120–150/70–100 мм рт. ст. в течение 6 часов без неблагоприятных исходов) у большинства женщин, с преимуществом ретардного нифедипина над лабеталолом и метилдопой [62].

Неотложные гипертензивные состояния при беременности

Эксперты РКО для лечения гипертензивных кризов у беременных (это быстрый, дополнительный, значительный подъем АД) выделяют внутривенный нитроглицерин (при ПЭ, осложненной отеком легких), нифедипин *per os* и метилдопу (АД необходимо снизить на 25 % от исходного уровня в течение первых 2 часов и до нормализации его уровня в последующие 2–6 часов) [3]. РМОАГ при

гипертензивном кризе у беременной женщины рекомендует применение метилдопы, нифедипина и магния сульфата (а также нитропрусида натрия и гидралазина), при ПЭ с отеком легких — внутривенную инфузию нитроглицерина [20]. Специалисты *ESC* расценивают АД $\geq 170/110$ мм рт. ст. неотложным состоянием, требующим госпитализации женщины [2]. Считается, что выбор антигипертензивных средств и порядок их назначения в этой ситуации зависит от предполагаемого времени родов [2]. Внутривенный лабеталол, оральные метилдопа или нифедипин являются препаратами выбора [2]. Внутривенный гидралазин связан с большим числом неблагоприятных перинатальных эффектов, но по-прежнему широко используется, когда другие лечебные режимы не позволяют достичь адекватного контроля АД [2]. Также может быть рассмотрено использование внутривенного урапидила [2]. Нитропруссид натрия должен использоваться только как препарат последнего выбора [2]. Когда ПЭ ассоциирована с отеком легких, лекарством выбора является нитроглицерин (глицерил тринитрат) в виде инфузии по 5 мкг/мин, повышая постепенно каждые 3–5 минут до максимальной дозы 100 мкг/мин [2].

Согласно *ISSHP*, тяжелая АГ ($> 160/110$ мм рт. ст.) требует неотложного лечения в мониторируемых условиях независимо от гипертензивного расстройства; допустимыми препаратами являются оральные нифедипин или внутривенный лабеталол или гидралазин (если эти препараты недоступны, может быть использован оральные лабеталол) [30]. Женщины с ПЭ при первой постановке диагноза должны быть оценены в стационаре, затем некоторые могут вестись амбулаторно, если их состояние установлено как стабильное, и они могут полагаться на сообщение о своих проблемах и мониторировать АД [30]. Беременные с ПЭ и ПУ и тяжелой АГ или АГ с неврологическими признаками или симптомами должны получать сульфат магния ($MgSO_4$) для профилактики судорог [30]. Не вызывает сомнений необходимость использования антенатальных кортикостероидов для усиления созревания легких плода на сроке < 34 недель беременности, если роды, по всей вероятности будут в течение следующих 7 дней, и окситоцина в третьем периоде родов [30].

Недавно опубликованное Мнение комитета *ACOG* (2019) рассматривает неотложным гипертензивным состоянием при беременности и после родов острое возникновение тяжелой АГ (АД $\geq 160/110$ мм рт. ст., точно измеренное стандартными техниками) и сохранение ее в течение ≥ 15 минут [63]. Это более строгое определение учитывает данные закрытых запросов по материнским смертям в Великобритании [64]. Лечение средствами 1-й

линии (внутривенный лабеталол и гидралазин или оральные нифедипин быстрого высвобождения, особенно когда внутривенное введение недоступно) должно быть срочным и проводиться как можно раньше в течение 30–60 минут от подтвержденной тяжелой АГ для снижения риска материнского инсульта [63]. В редких случаях при неэффективности терапии 1-й линии рекомендованы срочные консультации с анестезиологом, субспециалистом по материнской и фетальной медицине или реаниматологом для обсуждения вмешательств 2-й линии [63].

Совет по АГ ESC и ESH (2020) определяет неотложные гипертензивные состояния при беременности как ПЭ/эклампсию и САД ≥ 160 мм рт. ст. и ДАД ≥ 110 мм рт. ст. или значительно повышенное АД (ДАД > 120 мм рт. ст.) и острое прогрессирующее повреждение конечных органов (расслоение аорты, острый инфаркт миокарда, отек легких и дыхательная недостаточность) [65].

Факторами риска неотложных гипертензивных состояний у беременных являются ПЭ, заболевание сердца, хроническая болезнь почек, сопутствующее использование психотропных веществ (кокаина, метамfetамина) или повышающих АД лекарств (эритропоэтина, анаболических стероидов и некоторых фитопрепаратов), некомплаентность по антигипертензивным лекарствам, применение сокращающих матку медикаментов (например, эргоновина малеата, метилэргонвина малеата для профилактики и лечения послеродового кровотечения, вызванного атонией матки), расовая принадлежность к черному неиспаноговорящему населению, низкий социально-экономический статус [65].

Диагностическое клиническое исследование при подозрении на неотложные гипертензивные состояния при беременности должно включать первичное обследование: осмотр глазного дна, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), оценку числа тромбоцитов, уровня гемоглобина, фибриногена, сывороточного креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации, уровня электролитов, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, отношения альбумин/креатинин мочи, микроскопию мочевого осадка (эритроциты, лейкоциты, цилиндры); специфические тесты: высокочувствительный тропонин (при острой боли в грудной клетке), N-терминальный натрийуретический пропептид В типа — NT-proBNP (сердечная недостаточность), фракционированные метанефрины плазмы или мочи (для исключения феохромоцитомы), sFlt-1/PlGF (ПЭ), эхокардиографию (расслоение аорты, сердечная недостаточность или ишемия), КТ или МРТ головного мозга, ультразвуковое исследование почек (ренопаренхиматозная болезнь), доплерографию почечных артерий (реноваскулярная

болезнь), скрининг лекарств в моче (подозреваемое использование метамfetамина или кокаина); оценку состояния плода: электронное мониторирование сердца плода, ультразвуковое исследование роста плода, оценку амниотической жидкости, доплеровское измерение скорости в обеих маточных артериях (средний пульсационный индекс > 95 -й перцентили во II триместре и/или двусторонняя выемка могут способствовать подозрению на клинический диагноз ПЭ) [65].

На основании статьи J. ElFatta и соавторов «Ведение гипертензивного криза акушером-гинекологом» (2016) [66] Меморандум Совета по АГ ESC и ESH (2020) определяет следующие патологические материнские параметры, которые требуют немедленной оценки у постели пациентки для проведения своевременных диагностических и терапевтических вмешательств: САД < 90 или > 160 мм рт. ст., ДАД > 100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений < 50 или > 130 ударов в минуту, сатурация кислорода в помещении на уровне моря $< 95\%$, олигурия (< 35 мл/час в течение ≥ 2 часов), материнское возбуждение, спутанность сознания или отсутствие ответа (измененный психический статус), нестихающая головная боль, одышка [65]. Немедленной задачей является снижение среднего АД на 15–25% с достижением целевого САД 140–150 мм рт. ст. и ДАД 90–100 мм рт. ст. [65]. Самыми широкоиспользуемыми препаратами при тяжелой АГ беременности являются лабеталол (считается безопасным и эффективным для внутривенного лечения тяжелой АГ при ПЭ), внутривенный гидралазин (все еще широко применяется, особенно в Серверной Америке, несмотря на связь с большим числом побочных эффектов со стороны матери и плода), короткодействующий нифедипин (все еще популярен у некоторых акушеров-гинекологов, хотя вызывает неконтролируемую гипотензию, особенно в комбинации с сульфатом магния, подвергая риску плод; поэтому не должен применяться, за исключением низкоресурсных условий, когда другие препараты недоступны, или пока не будет создан внутривенный доступ и назначены альтернативные препараты), лабеталол 200 мг или метилдопа 1,0–1,5 г (могут быть назначены *per os*, если недоступны нифедипин немедленного высвобождения и внутривенный доступ еще не установлен), внутривенные эсмолол, урапидил или никардипин могут быть использованы альтернативно [65]. Нитропруссид натрия должен использоваться только как лекарство последнего выбора при чрезвычайно неотложных состояниях и в течение возможного кратчайшего периода времени (если АД не может контролироваться другими способами), поскольку пролонгированное лечение связано с повышенным

риском отравления плода цианидом и повышенным внутричерепным давлением у беременной женщины (с опасностью ухудшения церебрального отека) [65]. Когда ПЭ связана с отеком легких, препаратом выбора является нитроглицерин в виде внутривенной инфузии (5 мкг/мин) с постепенным повышением дозы каждые 3–5 минут до максимальной дозы 100 мкг/мин [65].

АГ в перипартальном периоде

В 2020 году Совет по АГ ESC и ESH опубликовал Меморандум по перипартальному ведению АГ [65]. АГ при беременности в нем определяют по критериям ACOG (2019) как САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст. при офисных измерениях; АГ должна быть подтверждена, предпочтительно, при 2 различных случаях или, как минимум, с разницей в 15 минут при тяжелой АГ (\geq 160/110 мм рт. ст.) [63]. АД обычно падает сразу после родов и затем прогрессивно растет с пиком между 3–6-м днем после родов [67].

АГ в перипартальном периоде может иметь следующие причины [65]:

1. Продолжение гипертензивных расстройств при беременности:
 - предсуществующая АГ (обычно персистирует > 6 недель после родов),
 - гестационная АГ, включая ПЭ (гестационная АГ, ассоциированная с существенной ПУ; цитируется и более широкое понятие ПЭ ISSHP [30]), должна разрешиться в течение 6–12 недель после родов;
2. ПЭ *de novo* (головные боли, боли в эпигастрии, зрительные расстройства, судороги);
3. Ятрогенные причины (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), эрготовые дериваты для лечения послеродового кровотечения или эфедрин, используемый для коррекции гиперволемии после местной анестезии);
4. Боль (неадекватная аналгезия);
5. Тревога [65].

Лечение умеренной АГ (140–159/90–109 мм рт. ст.) в перипартальном периоде проводится согласно действующему руководству ESC [2]. Поскольку диета и изменение образа жизни показали только минимальные эффекты на исходы беременности, нефармакологическое ведение АГ у беременных имеет ограниченное значение [65, 68]. Регулярные физические упражнения могут быть продолжены с осторожностью, и полные женщины должны получить совет не набирать за беременность больше 6,8 кг [2, 65]. Препаратами выбора являются метилдопа, ББ (большинство данных доступны по лабеталолу, также широко используются и считаются безопасными метопролол и бисопролол; атенолол

противопоказан) и дигидропиридиновые БКК (большинство данных по нифедипину, также могут быть использованы фелодипин и исрадипин) [65].

Сердечная недостаточность при беременности

У 30% женщин с предсуществующими болезнями сердца и ПЭ развивается сердечная недостаточность [69], обычно в конце II триместра или сразу после родов [65]. Отек легких может возникнуть как осложнение ПЭ без кардиального повреждения [70]. Уровни *NT-proBNP* могут предсказывать сердечно-сосудистые события во время беременности, но также могут быть повышены у женщин с ПЭ без какой-либо патологии сердца [71, 72]. Низкий уровень *NT-proBNP* (< 125 пг/мл, в острой ситуации < 300 пг/мл) обладает сильным негативным прогностическим значением, но его высокие уровни не имеют сильного позитивного значения [73].

В случае тяжелой сердечной недостаточности и/или дистресса плода родоразрешение является единственным выбором [65]. При умеренной сердечной недостаточности и отсутствии дистресса плода беременность должна быть продолжена с выполнением рекомендаций по ведению пациентов с сердечной недостаточностью [65]. Лекарственное лечение острой сердечной недостаточности при беременности основывается на руководстве для небеременных пациентов с некоторыми исключениями [73]. Диуретики считаются безопасными во время беременности, но при их применении следует избегать истощения внутрисосудистого объема и рассмотреть проведение профилактической антикоагуляции [65]. ИАПФ и сартаны противопоказаны во время беременности и могут быть использованы только в исключительных обстоятельствах [65]. Другие лекарства, снижающие постнагрузку, такие как нитраты или гидралазин, могут быть рассмотрены для лечения сердечной недостаточности [65]. Может быть рассмотрена неинвазивная вентилизация положительным давлением, на основании большого числа применений у беременных и малых побочных эффектов [65].

Внутривенный сульфат магния рекомендован для профилактики эклампсии и для лечения судорог, он не должен применяться вместе с БКК вследствие риска гипотензии из-за потенциального синергизма [57]. Большинство руководств соглашаются с тем, что первичная профилактика эклампсии рекомендована пациенткам с тяжелой ПЭ с появлением персистирующих неврологических признаков (сильная головная боль, расстройства зрения, гиперактивные рефлексы глубоких сухожилий) во время беременности, но также и в послеродовом периоде [23, 74]. Стандартная доза сульфата магния: 4 г внутривенно

Таблица 3

**ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ,
СОГЛАСНО ПОЗИЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ОБЩЕСТВ (В ХРОНОЛОГИЧЕСКОМ ПОРЯДКЕ)**

Общество	Когда начинать лечение	Лечебные цели
НЦАГиП, ВНОК, РМОАГ (2010) [18]	≥ 140/90 мм рт. ст. при гестационной АГ, ПЭ, ГБ II или III стадии ≥ 150/95 мм рт. ст. при ГБ I стадии	130–150/80–95 мм рт. ст.
<i>NICE (2010)</i> [22]	> 150/100 мм рт. ст. при неосложненной хронической АГ/гестационной АГ/ПЭ или > 140/90 мм рт. ст. при поражении органов-мишеней, вторичном для хронической АГ	< 150/100 мм рт. ст., но ДАД > 80 мм рт. ст. для хронической АГ или < 150/80–100 мм рт. ст. для гестационной АГ или ПЭ
<i>ACOG (2013)</i> [1]	≥ 160/105 мм рт. ст. при хронической АГ или 160/110 мм рт. ст. при гестационной АГ или ПЭ	120–160/80–105 мм рт. ст. для хронической АГ
<i>SOGC (2014)</i> [23]	АД сниженное до < 160/110 мм рт. ст. при тяжелой АГ или АД 140–159/90–109 мм рт. ст. при нетяжелой АГ с коморбидными состояниями ^a	130–155/80–105 мм рт. ст. для нетяжелой АГ без коморбидных состояний ^a или < 140/90 мм рт. ст. — нетяжелая АГ с коморбидными состояниями ^a
<i>SOMANZ (2015)</i> [25]	≥ 160/110 мм рт. ст. при мягкой — умеренной АГ или ≥ 170/110 мм рт. ст. при тяжелой АГ	Нет рекомендаций
РКО (2018) [19, 3]	≥ 140/90 мм рт. ст. при гестационной АГ, ПЭ, АГ, имевшейся до беременности, с ПОМ, АКС; ≥ 150/95 мм рт. ст. при АГ, имевшейся до беременности, без ПОМ, АКС; ≥ 170/110 мм рт. ст. требует неотложной госпитализации и медикаментозной терапии	Нет рекомендаций
<i>ESC (2018)</i> [2, 6]	> 140/90 мм рт. ст. при гестационной АГ (с/без ПУ), предшествующей АГ с наложившейся ПЭ и АГ с субклиническим поражением органов или симптомами в любой период беременности; ≥ 150/95 мм рт. ст. во всех других случаях при постоянном повышении АД; ≥ 170/110 мм рт. ст. — всегда неотложное состояние, требует госпитализации	Нет рекомендаций
<i>ISSHP (2018)</i> [30]	Независимо от гипертензивного расстройства при постоянном повышении ≥ 140/90 мм рт. ст. при офисном измерении или ≥ 135/85 мм рт. ст. дома. Тяжелая АГ (> 160/110 мм рт. ст.) требует неотложного лечения в мониторируемых условиях, независимо от гипертензивного расстройства	Офисное 110–140/85 мм рт. ст.; АГТ должна быть уменьшена в дозах или прекращена, если ДАД падает < 80 мм рт. ст.
РМОАГ (2019) [20]	≥ 140/90 мм рт. ст. при гестационной АГ, хронической АГ с гестационной АГ, с ПОМ; ≥ 150/95 мм рт. ст. при хронической АГ без ПОМ и сопутствующих заболеваний; ≥ 170/110 мм рт. ст. — неотложное состояние, требующее госпитализации	< 140/90 мм рт. ст. при гестационной АГ, ПЭ, хронической АГ с ПОМ или АКС; не допускать эпизодов гипотонии
<i>NICE (2019)</i> [77]	≥ 140/90 мм рт. ст. при хронической АГ; > 140/90 мм рт. ст. при гестационной АГ/ПЭ; ≥ 160/110 мм рт. ст. — тяжелая АГ	≤ 135/85 мм рт. ст. Не < 110/70 мм рт. ст. при хронической АГ

Общество	Когда начинать лечение	Лечебные цели
МЗ РФ, РКО (2020) [21]	$\geq 140/90$ мм рт. ст. при гестационной АГ, ПЭ, хронической АГ с ПОМ; $\geq 150/95$ мм рт. ст. у женщин с АГ без ПОМ, ПЭ и АКС; $\geq 170/110$ мм рт. ст. — гипертонический криз, срочно госпитализировать	$< 140/90$ мм рт. ст.; не допускать эпизодов гипотонии

Примечание: НЦАГиП — Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова; ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов; РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертонии; *NICE (National Institute for Health and Care Excellence)* — Британский национальный институт совершенствования клинической практики; *ACOG* — Американская коллегия акушерства и гинекологии; *SOGC* — Общество акушеров и гинекологов Канады; *SOMANZ* — Общество акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии; РКО — Российское кардиологическое общество; *ESC* — Европейское общество кардиологов; *ISSHP* — Международное общество по изучению гипертензии при беременности; МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации; АГ — артериальная гипертензия; ПЭ — преэклампсия; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГБ — гипертоническая болезнь; ПОМ — поражение органов-мишеней; АКС — ассоциированные клинические состояния; ПУ — протеинурия; АГТ — антигипертензивная терапия; ^a — коморбидные состояния: предгестационный сахарный диабет 1-го или 2-го типа или болезнь почек.

как нагрузочная доза с последующей продолжительной инфузией 1 г/час до родов максимум в течение 24 часов. Сульфат магния должен применяться только при тщательном мониторинге матери [65].

Решение о переводе пациентки в отделение интенсивной терапии (антенатально или после родов) должно приниматься коллективно командой специалистов на основе оценки общего состояния женщины, физикального исследования, витальных признаков, лабораторных показателей, визуализирующих данных и ожидаемой необходимой помощи [65]. Возможны местные различия, однако при наличии любого из следующих факторов перевод в отделение интенсивной терапии должен быть строго рассмотрен [66]: необходимость респираторной поддержки и возможной интубации, частота сердечных сокращений > 150 или < 40 уд/мин, тахипноэ > 35 в минуту, кислотно-щелочной дисбаланс или выраженная электролитная патология, необходимость прессорной поддержки или других форм сердечно-сосудистой поддержки, потребность в более инвазивном мониторинге, патологические изменения ЭКГ, например, требующие дальнейших вмешательств, как кардиоверсия или дефибриляция, необходимость внутривенного введения антигипертензивных препаратов, если лекарства 1-й линии оказались неэффективными [65].

Пороговые и целевые уровни АД при беременности, показания к родоразрешению

Лечебные цели АД при АГ у беременных женщин, хотя и похожи в руководствах различных сообществ, немного различаются и могут зависеть от бессимптомного поражения органов и наличия установленных болезней (табл. 3). Различаются и по-

роговые значения АД, с которых начинают лечить АГ у беременных (табл. 3). Согласно рекомендациям *ISSHP* для международной практики (2018), независимо от гипертензивного расстройства беременности лечение показано при постоянном АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при офисных измерениях (или $\geq 135/85$ мм рт. ст. дома) с целевым ДАД ≤ 85 мм рт. ст. при офисных измерениях (и САД 110–140 мм рт. ст.) для снижения вероятности развития тяжелой материнской АГ и других осложнений, таких как низкое число тромбоцитов и повышенный уровень печеночных ферментов с симптомами [30]. Антигипертензивные лекарства должны быть уменьшены в дозах или отменены, если ДАД падает < 80 мм рт. ст. [30]. При ПЭ необходимо проводить ультразвуковое мониторирование плода и мониторирование матери [30]. Последнее должно включать: мониторирование АД; повторные оценки ПУ, если они еще не были проведены; клиническую оценку, включая клонус, и минимум дважды в неделю — анализы крови для оценки уровня гемоглобина, числа тромбоцитов и тестов на функцию печени и почек, включая мочевую кислоту, которая ассоциирована с плохими материнскими и фетальными исходами [30].

Женщины с ПЭ должны быть родоразрешены, если достигли 37 недель (и 0 дней) беременности или если у них развилось любое из следующего: повторные эпизоды тяжелой АГ, несмотря на проводимую терапию 3 классами антигипертензивных препаратов; прогрессирующая тромбоцитопения; прогрессирующие патологические изменения показателей функции почек или печеночных ферментов; отек легких; патологические неврологические проявления, такие как сильная, не поддающаяся лечению головная боль, судороги или повторные

выпадения полей зрения; неудовлетворительный фетальный статус [30].

Индукция родов, как пишет Совет по АГ *ESC* и *ESH* (2020), связана с улучшенным материнским исходом и должна быть рекомендована женщинам с гестационной АГ или умеренной ПЭ на 37-й неделе беременности [75, 65]. Оптимальное время родоразрешения зависит от состояния плода, гестационного возраста и типа гипертензивного расстройства [65]. В то время как ПЭ без тяжелых проявлений потенциально ведется ожиданием, развитие эклампсии обычно нуждается в родах вскоре после стабилизации матери [65]. Вагинальные роды должны быть рассмотрены у женщин с любыми гипертензивными расстройствами при беременности, если по акушерским показаниям не требуется кесарево сечение [23]. Все женщины с тяжелой ПЭ должны быть родоразрешены безотлагательно независимо от гестационного возраста либо вагинально, либо абдоминально [65]. Законодательство большинства стран допускает прерывание беременности, если жизнь матери находится под неминуемой угрозой [65]. Антигипертензивное лечение должно быть продолжено во время схваток и потуг для поддержания САД < 160 мм рт. ст. и ДАД < 110 мм рт. ст. [65].

В раннем послеродовом периоде, согласно международным рекомендациям *ISSHP* (2018), женщины с ПЭ должны рассматриваться как имеющие высокий риск ранних преэкламптических осложнений в течение как минимум 3 дней; АД и клиническое состояние у них должны мониторироваться как минимум каждые 4 часа, когда женщина не спит [30]. Должен быть продолжен прием назначенных антенатально антигипертензивных препаратов; до 6-го дня после родов должно быть рассмотрено лечение любой АГ антигипертензивными препаратами [30]. После этого антигипертензивная терапия может быть медленно отменена в течение нескольких дней, но не прекращена резко [30]. Важно помнить, что экламптические судороги могут впервые развиваться в раннем послеродовом периоде [30]. У женщин с ПЭ для послеродовой аналгезии должны избегаться НПВС, за исключением случаев, когда другие аналгетики неэффективны; это особенно важно, если известно о наличии болезни почек, или если ПЭ связана с отслойкой плаценты, острым почечным повреждением или другими ФР острых почечных повреждений (например, сепсисом, послеродовым кровотечением) [30].

Совет по АГ *ESC* и *ESH* (2020) для выявления послеродовой АГ считают необходимым измерить АД в течение 6 часов после родов у каждой нормотензивной женщины без осложнений вследствие риска позднего начала ПЭ [65]. Колебания АД —

обычное явление после родов. Транзиторная АГ может возникнуть после родов при неосложненной нормотензивной беременности; это может быть вследствие боли (неадекватная аналгезия), лекарств (НПВС для обезболивания, производные эргота для лечения послеродового кровотечения или эфедрин), излишнего вливания жидкости (гиперволемия после региональной анестезии), соли и воды, накопившихся во время беременности и поступающих во внутрисосудистое пространство, или восстановления сосудистого тонуса вне беременности [65]. Послеродовое повышение АД является физиологическим, и, если развивается мягкая АГ (обычно на 3–6-й день), она обычно разрешается спонтанно без потребности в лекарственном лечении [76]. Поскольку ПЭ также может иметь позднее проявление, важно измерять АД на регулярной основе (то есть как минимум раз в день) в течение первых 5 дней после родов. Рекомендовано контролировать АД каждый день после выписки из стационара в течение 1 недели [77]. Развитие ПЭ *de novo* в послеродовом периоде должно подозреваться у женщин с АГ, связанной с головными болями, эпигастральной болью (возможно с тошнотой и рвотой), расстройствами зрения (например, размытое зрение, вспышки света, двоение, мелькание «мушек» и другое), одышкой (потенциально вызванной отеком легких), внезапной потливостью лица, рук или ступней, или с судорогами в сроки до 4 недель после родов [65].

Согласно рекомендациям *ISSHP* (2018), все женщины, имевшие АГ при беременности, должны быть повторно осмотрены через 3 месяца после родов, для того чтобы убедиться, что АД, анализы мочи и любые другие патологические анализы нормализовались [30]. Если ПУ или АГ персистируют, необходимо начать соответствующие дальнейшие обследования [30]. Существует значительный отдаленный сердечно-сосудистый и почечный риск для женщин с хронической АГ или тех, у кого была гестационная АГ или ПЭ. Нами было показано, что гипертензивные состояния беременности могут представлять собой принципиально новый кардиоренальный континуум, где наличие хронической АГ (гипертонической болезни) с одной стороны и ПЭ — с другой — через общие ФР, начальные стадии (бессимптомное поражение органов) может приводить к стадии прогрессирования в виде атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек и к конечной стадии континуума — сердечно-сосудистым осложнениям и почечной недостаточности [78]. Только одной первичной рекомендацией после родов может быть цель по достижению догестационной массы тела к 12 месяцам и ограничение по набору массы тела

между беременностями путем ведения здорового образа жизни, который включает физические нагрузки и хорошее питание [30].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of obstetricians and gynecologists' Task Force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88

2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340

3. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртыга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):156–200. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200 [Stryuk RI, Bunin YA, Guryeva VM, Irtyuga OB, Kokov LS, Kolomackaya OE et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(7):156–200. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200. In Russian].

4. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности. Артериальная гипертензия. 2008;14(1):7–21. [Report of the Working group of the Russian Scientific Society of Cardiologists (RSSC) on high blood pressure in pregnancy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2008;14(1):7–21. In Russian].

5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127–e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006

6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

7. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных. Артериальная гипертензия. 2006;12(1):7–15. [Baranova EI. Arterial hypertension in pregnant women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2006;12(1):7–15. In Russian].

8. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А., Шарашкина Н.В. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности. Фарматека. 2012;4:20–26. [Tkacheva ON, Runikhina NK, Chukhareva NA, Sharashkina NV. Controversial issues of arterial hypertension during pregnancy. *Pharmateca.* 2012;4:20–26. In Russian].

9. Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., Бухонкина Ю.В., Гурьева В.М., Коков Л.С. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2013;18(4, прил. 1):1–40. doi:10.15829/1560-4071-2013-4s1 [Stryuk RI, Bakalov SA, Bunin YA, Bukhonkina YV, Guryeva VM, Kokov LS et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;18(4, Suppl. 1):1–40. doi:10.15829/1560-4071-2013-4s1. In Russian].

10. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart J-M et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147–3197. doi:10.1093/eurheartj/ehr218

11. Gillon TER, Pels A, von Dadelszen P, MacDonel K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e113715. doi:10.1371/journal.pone.0113715

12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1–S22.

13. Oakley C, Child A, Iung B, Presbitero P, Tornos P, Klein W et al. The Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003;24(8):761–781. doi:10.1016/S0195-668X(03)00098-8

14. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J.* 1997;157(6):715–725.

15. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631–644. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6

16. Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., Бухонкина Ю.В., Гурьева В.М., Коков Л.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6, прил. 2). [Stryuk RI, Bakalov SA, Bunin YA, Bukhonkina YV, Guryeva VM, Kokov LS et al. National guidelines on diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in pregnancy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(6, Suppl. 2). In Russian]. doi:10.15829/1728–8800–2010–6S2–4–36

17. Фролова О.Г., Шувалов М.П., Гусева Е.В., Рябинкина И.Н. Материнская смертность на современном этапе развития здравоохранения. Акушерство и гинекология. 2016;12:121–124. [Frolova OG, Shuvalov MP, Guseva EV, Ryabinkina IN. Maternal mortality on the contemporary stage of health care development. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynaecology.* 2016;12:121–124. In Russian]. doi:10.18565/aig.2016.12.121–4

18. Ткачева О.Н., Шифман Е.М., Ляшко Е.С., Макаров О.В., Мишина И.Е., Барабашкина А.В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. 2010:84 с. [Tkacheva ON, Shifman EM, Lyashko ES, Makarov OV, Mishina IE, Barabashkina AV et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in pregnant women. 2010:84 p. In Russian].

19. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртыга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический

- журнал. 2018;23(3):91–134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134 [Stryuk RI, Bunin YA, Guryeva VM, Irtyuga OB, Kokov LS, Kolomackaya OE et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(3):91–134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134. In Russian].
20. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31. In Russian]. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179
21. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. 162 с. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020. 162 p. In Russian].
22. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.
23. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105–145. doi:10.1016/j.preghy.2014.01.003
24. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens: Int J Women's Cardiovasc Health*. 2014;4(2):97–104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001
25. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA et al. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand: The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Australian New Zealand J Obstetr Gynaecol*. 2015;55(5):11–16. doi:10.1111/ajo.12399
26. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiologiae Belgium*. 2014;65(4):137–149.
27. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):121–127.
28. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102–1113. doi:10.2215/cjn.12081115
29. Kallela J, Jääskeläinen T, Kortelainen E, Heinonen S, Kajantie E, Pouta A et al. The diagnosis of pre-eclampsia using two revised classifications in the Finnish Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16:221. doi:10.1186/s12884-016-1010-0
30. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S et al., on behalf of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291–310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
31. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstetrics*. 2019;145(Suppl. 1):1–33. doi:10.1002/ijgo.12802
32. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. Erratum to “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention” [*Int J Gynecol Obstetrics*. 2019;145(Suppl. 1):1–33]. *Int J Gynecol Obstetrics*. 2019;146(3):390–391. doi:10.1002/ijgo.12892
33. Lee-Ann Hawkins T, Brown MA, Mangos GJ, Davis GK. Transient gestational hypertension: not always a benign event. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(1):22–27. doi:10.1016/j.preghy.2011.09.001
34. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26–e50. doi:10.1097/AOG.0000000000003020
35. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1–e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018
36. Reddy M, Rolnik DL, Harris K, Li W, Mol BW, Da Silva Costa F et al. Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):606.e1–606.e21. doi:10.1016/j.ajog.2019.12.272
37. Sutton EF, Hauspurg A, Caritis SN, Powers RW, Catov JM. Maternal outcomes associated with lower range stage 1 hypertension. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):843–849. doi:10.1097/AOG.0000000000002870
38. Hauspurg A, Parry S, Mercer BM, Grobman W, Hatfield T, Silver RM et al. Blood pressure trajectory and category and risk of hypertensive disorders of pregnancy in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):277.e1–277.e8. doi:10.1016/j.ajog.2019.06.031
39. Hu J, Li Y, Zhang B, Zheng T, Li J, Peng Y et al. Impact of the 2017 ACC/AHA Guideline for High Blood Pressure on evaluating gestational hypertension-associated risks for newborns and mothers. *Circ Res*. 2019;125(2):184–194. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314682
40. Sisti G. Maternal outcomes associated with lower range stage 1 hypertension. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):190. doi:10.1097/AOG.0000000000003045
41. Sisti G, Williams B. Body of evidence in favor of adopting 130/80 mm Hg as new blood pressure cut-off for all the hypertensive disorders of pregnancy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):703. doi:10.3390/medicina55100703
42. Пун Л. К., Шеннан А., Хайетт Дж. А., Капур А., Хадар Е., Дивакар Н. и др. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З. С. Ходжаевой, Е. Л. Яроцкой, И. И. Баранова). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):32–60. [Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention (adapted version in Russian edited by ZS Khodzhaeva, EL Yarotskaya, II Baranov). *Akusherstvo i Gynecologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinion, Teaching*. 2019;7(4):32–60. In Russian]. doi:10.24411/2303-9698-2019-14003
43. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1365–1370. doi:10.1016/s0002-9378(96)
44. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143–148. doi:10.1081/PRG-120021060
45. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 2010;117(3):314–320. doi:10.1111/j.1471-

0528.2009.02453.x

46. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1173–1177. doi:10.1067/s0002-9378(03)00576-3
47. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):40–49. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.049
48. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension.* 2010;56(1):166–171. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150078
49. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1–544.e12. doi:10.1016/j.ajog.2013.08.019
50. Amaral LM, Cunningham MW, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:403–415. doi:10.2147/VHRM.S64798
51. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee L, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999–1011. doi:10.1016/S0140-6736(15)00070-7
52. Sharma KJ, Esakoff TF, Guillet A, Burwick RM, Caughey AB. Pregnancies complicated by both preeclampsia and growth restriction between 34 and 37 weeks' gestation are associated with adverse perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(19):2342–2345. doi:10.1080/14767058.2016.1248394
53. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002863.
54. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD006907.
55. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD002252.
56. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New Engl J Med.* 2015;372(5):407–417. doi:10.1056/NEJMoal404595
57. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877–1890. doi:10.1016/s0140-6736(02)08778-0
58. Гайсин И. Р., Исхакова А. С. Ведение женщин с болезнями системы кровообращения во время беременности и после родов. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2019;3:39–43. [Gaisin IR, Iskhakova AS. Management of circulatory system diseases during pregnancy and post-partum period. Zdorov'e, Demografiya, Ecologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples. 2019;3:39–43. In Russian].
59. U. S. Food & Drug Administration. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
60. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7): CD001449.
61. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M et al.; Community Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) Working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 2014;121(10):1210–1218; discussion 1220. doi:10.1111/1471-0528.12737
62. Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyl dopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10203):1011–1021. doi:10.1016/S0140-6736(19)31282-6
63. ACOG Committee Opinion No. 767 summary: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e174–e180. doi:10.1097/AOG.0000000000003075
64. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *Br J Obstet Gynecol.* 2011;118(Suppl. 1):1–203. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x
65. Cifkova R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* doi:10.1093/ehjcvp/pvz082
66. ElFarra J, Bean C, Martin JN. Management of hypertensive crisis for the obstetrician/gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016;43(4):623–637. doi:10.1016/j.ogc.2016.07.005
67. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(3):294–300. doi:10.3109/10641950902777747
68. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *Br Med J.* 2014;348: g1285–g1285. doi:10.1136/bmj.g1285
69. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, Subirana-Domènech MT, Grando-Ting J, Estensen M et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart.* 2014;100(3):231–238. doi:10.1136/heartjnl-2013-304888
70. Anthony J, Sliwa K. Decompensated heart failure in pregnancy. *Cardiac Failure Review.* 2016;2(1):20–26. doi:10.15420/cfr.2015.24.2
71. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Kostu B, Bakacak Z, Kiran H. Association of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with the severity of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(17):2802–2806. doi:10.3109/14767058.2015.1104663
72. Giannubilo SR, Cecchi S, Tidu E, Ciavattini A. Maternal NT-proBNP in chronic hypertensive pregnancies and superimposed preeclampsia. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):1227–1229. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.214
73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
74. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM, Denolle T, Fauvel JP, Plu-Bureau G et al. Hypertension and pregnancy: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31(1):83–103. doi:10.1111/fcp.12254
75. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ et al.; HYPITAT Study Group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational

hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979–988. doi:10.1016/S 0140-6736(09)60736-4

76. Robson SC, Boys RJ, Hunter S, Dunlop W. Maternal hemodynamics after normal delivery and delivery complicated by postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 1989;74(2):234–239.

77. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NG133. 2019. Published: 25 June 2019. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng133

78. Гайсин И. Р. Артериальная гипертензия у беременных — новый кардиоренальный континуум. *Терапевтический архив*. 2012;84(1):48–53. [Gaisin IR. Arterial hypertension in pregnancy is a new cardiorenal continuum. *Ther Arch*. 2012;84(1):48–53. In Russian]. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30984>

Информация об авторах

Гайсин Ильшат Равилевич — профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО Ижевская ГМА Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3920–8234, e-mail: igaisin@mail.ru;

Исхакова Альфия Сабитовна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии специализированной поликлиники БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр» Минздрава УР, ORCID: 0000–0002–2360–6182, e-mail: ishakovaalfia@yandex.ru.

Author information

Ilshat R. Gaisin, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Internal Diseases with the Courses of Cardiology and Functional Diagnosis, Izhevsk State Medical Academy, ORCID: 0000–0002–3920–8234, e-mail: igaisin@mail.ru;

Alfiya S. Iskhakova, MD, Cardiologist, Outpatient Department for Hypertension, Clinical Diagnostic Centre of the Udmurt Republic, ORCID: 0000–0002–2360–6182, e-mail: ishakovaalfia@yandex.ru.

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

Распространенность поражения сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде жизни у жителей блокадного Ленинграда

Е. В. Могучая¹, О. П. Ротарь¹, М. А. Бояринова¹,
А. С. Алиева¹, А. В. Орлов¹, Е. Ю. Васильева¹,
А. О. Конради^{1,2}

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

² Институт трансляционной медицины, Университет ИТМО,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
16.03.21 и принята к печати 07.05.21.*

Резюме

Цель исследования — оценить распространенность маркеров доклинического поражения сосудов, почек, головного мозга у жителей блокадного Ленинграда (ЖБЛ) в отдаленном периоде жизни, а также определить возможную связь с голоданием во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте. **Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование 305 ЖБЛ было инициировано в 2009–2011 годах. Также была сформирована контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту, из людей, родившихся в тот же временной промежуток в других регионах Советского Союза и после Великой Отечественной войны, постоянно проживающих в Ленинграде (51 человек). На втором визите в 2013–2014 годах обследовано 252 ЖБЛ (отклик составил 82,6%). Были проведены измерение артериального давления и антропометрия согласно стандартным методикам. Лабораторное обследование включало определение липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Проводилось определение концентрации альбумина и креатинина в разовой порции мочи с последующим расчетом альбумин-креатининового соотношения. Всем пациентам выполнена оценка скорости распространения пульсовой волны на приборе SphygmoCor (AtCor, Австралия) методом аппланационной тонометрии, определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и лодыжечно-плечевого индекса на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Для оценки когнитивной функции пациента использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). **Результаты.** В анализ включено 184 ЖБЛ: 52 мужчины (28,3%) и 132 женщины (71,7%), средний возраст — 74,7 года. В зависимости от возраста исследуемого на момент блокады Ленинграда 132 человека были отнесены к группе «старший детский и подростковый возраст», 28 человек к группе «раннего детского возраста» и 24 человека к «внутриутробной» группе. Группу контроля составили 44 человека: 13 мужчин (29,5%) и 31 женщина (70,5%), средний возраст — 75,5 года. У ЖБЛ регистрировались только более низкие антропометрические показатели — массы тела ($p = 0,005$) и индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,004$), по сравнению с контрольной группой. Различий в распространенности поражения сосудов, почек и головного мозга выявлено не было. Наименьшая ригидность артерий согласно показателю СЛСИ была выявлена во «внутриутробной» группе по сравнению с группами младшего, старшего детского и под-

росткового возраста ($p = 0,015$). При оценке функции почек была выявлена почечная дисфункция только в первой группе — старшего детского и подросткового возраста. **Выводы.** Анализ состояния сердечно-сосудистой системы у ЖБЛ выявил низкую распространенность почечной дисфункции, атеросклероза крупных артерий и атеросклероза периферических артерий, а также сохранную когнитивную функцию. Повышенная жесткость артерий и снижение СКФ, выявленные у лиц, переживших блокаду в старшем детском и подростковом возрасте, вероятнее всего, являются следствием более преклонного возраста этой группы.

Ключевые слова: атеросклероз, голодание, жители блокадного Ленинграда, старение, атеросклероз, когнитивная дисфункция, жесткость артерий, почечная дисфункция, субклиническое поражение артерий

Для цитирования: Могучая Е. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Алиева А. С., Орлов А. В., Васильева Е. Ю., Конради А. О. Распространенность поражения сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде жизни у жителей блокадного Ленинграда. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):170–179. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-170-179

Long-term cardiovascular damage in Leningrad Siege survivors

E. V. Moguchaia¹, O. P. Rotar¹, M. A. Boyarinova¹,
A. S. Alieva¹, A. V. Orlov¹, E. Yu. Vasilieva¹,
A. O. Konradi^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Institute of Translational Medicine, ITMO University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Oxana P. Rotar,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Received 16 March 2021;
accepted 7 May 2021.

Abstract

Objective. To assess the prevalence of markers of preclinical vascular, kidney and brain damage in the survivors of the Leningrad Siege (SLS) in the long-term period of life, as well as to determine a possible connection with starvation in the prenatal period and early childhood. **Design and methods.** A prospective cohort study of 305 SLS was initiated in 2009–2011. In a control sex- and age-matched group we recruited people born in the same time period in other regions of the Soviet Union and permanently residing in Leningrad after the World War II ($n = 51$). At the second visit in 2013–2014, 252 residents of besieged Leningrad were examined (the response rate was 82,6%). Blood pressure measurement and anthropometry were performed according to standard methods. The laboratory examination included the assessment of fasting glucose, lipids, and creatinine with the calculation of the glomerular filtration rate (GFR) according to the CKD-EPI formula. The concentration of albumin and creatinine was determined, and the albumin-creatinine ratio was calculated. All patients underwent assessment of the pulse wave velocity by the applanation tonometry (SphygmoCor, AtCor, Australia), cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (VaSera VS 1500, FukudaDenshi, Japan). For cognitive assessment, the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale was used. **Results.** The analysis included data of 184 residents of besieged Leningrad (52 males (28,3%) and 132 females (71,7%), average age 74,7 years old) divided into three groups depending on the age period during the Siege: 132 people in the first group (late childhood and adolescents), 28 people in the early childhood group, 24 people in the third “intrauterine” group. The control group included 44 people: 13 males (29,5%) and 31 females (70,5%), average age 75,5 years old. The survivors of the besieged Leningrad showed lower anthropometric characteristics — lower weight ($p = 0,005$) and body mass index ($p = 0,004$) compared with the control group. There were no differences in the prevalence of vascular, renal

and cerebral lesions. The lowest arterial stiffness according to the CAVI index was detected in the “intrauterine” group compared to early, late childhood and adolescent groups ($p = 0,015$). Renal dysfunction was detected only in the first group (late childhood and adolescents). **Conclusions.** The residents of the besieged Leningrad demonstrate low prevalence of renal dysfunction and arteriosclerosis of the large arteries and atherosclerosis of the peripheral arteries, as well as preserved cognitive function. The increased arterial stiffness and decreased GFR in SLS who experienced the siege in late childhood and adolescence are most likely due to the older age.

Key words: arteriosclerosis, starvation, survivors of the Leningrad siege, aging, atherosclerosis, cognitive dysfunction, arterial stiffness, renal dysfunction, subclinical arterial lesion

For citation: Moguchaya EV, Rotar OP, Boyarinnova MA, Alieva AS, Orlov AV, Vasilieva EYu, Konradi AO. Long-term cardiovascular damage in Leningrad Siege survivors. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):170–179. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-170-179

Актуальность

В научной литературе появляется все больше данных о том, что состояние сердечно-сосудистой системы определяется не только традиционными факторами риска, имеющими значение в жизни взрослого человека, но также зависит от условий внутриутробного развития и раннего периода жизни ребенка [1]. Неблагоприятные условия развития, ограничение поступления питательных веществ на ранних этапах жизни могут приводить к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте [2]. Наиболее ценную информацию об эффектах питания во время беременности на здоровье рожденных детей и взрослых в отдаленном периоде можно получить при изучении когорт лиц, рожденных в периоды войн и стихийных бедствий. Одной из наиболее интересных исторически сложившихся популяций для изучения влияния голода на развитие сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте является группа жителей блокадного Ленинграда (ЖБЛ). Проведены исследования, демонстрирующие связь голодания во внутриутробном, детском и подростковом периодах с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте. Так, у ЖБЛ регистрировалась высокая распространенность артериальной гипертензии, кроме того, у них наблюдалась чрезмерная компенсация питания в последующей взрослой жизни, приводящая к ожирению [3]. Также имеются данные о большей распространенности инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, а также сахарного диабета у людей пожилого возраста, переживших в детстве блокаду Ленинграда. Описано увеличение осложненных форм атеросклероза аорты, коронарных и мозговых артерий у мужчин, переживших блокаду Ленинграда в возрасте до 11 лет [4]. Однако данные о жесткости артериальной стенки, когнитивной функции, начальных формах нарушения функции почек в данной уникальной популяции в литературе не описаны.

Цель исследования — оценить распространенность маркеров доклинического поражения сосудов, почек, головного мозга у ЖБЛ в отдаленном периоде жизни, а также определить возможную связь с голоданием во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте.

Материалы и методы

Проспективное когортное исследование проведено путем формирования случайной выборки из 2200 блокадников, список которых был предоставлен обществом ЖБЛ Приморского района города Санкт-Петербурга. Первичное обследование включало 305 человек для оценки распространенности факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, маркеров сердечно-сосудистого старения и было выполнено в 2009–2011 годы, результаты представлены ранее [5]. Контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту, была сформирована из людей, родившихся в тот же временной промежуток в других регионах Советского Союза и после Великой Отечественной войны, постоянно проживающих в Ленинграде (Санкт-Петербурге). Критерием исключения являлось указание на значимое голодание во время Великой Отечественной войны. Повторный визит состоялся в 2013–2014 годы, обследовано 252 человека из 305 участников: 25 человек умерли, 26 человек отказались от участия, двоим не позволили. Отклик составил 82,6%. Из контрольной группы 51 человек обследован на первом этапе, из которых на второй этап пришли 45 участников (отклик 88,2%).

ЖБЛ были разделены на группы в зависимости от года рождения и исходя из возрастных периодов развития ребенка, в котором они перенесли блокаду Ленинграда:

- 1-я группа (старший детский и подростковый возраст): лица, родившиеся с 1930 года до 1 января 1941 года;
- 2-я группа (ранний детский возраст): участники, родившиеся в период с 1 января по 31 октября 1941 года;

▪ 3-я группа («внутриутробная»): к ней были отнесены участники, имеющие дату рождения с 1 ноября 1941 года по 27 января 1943 года.

Все обследуемые подписали информированное согласие и были опрошены согласно опроснику, включающему информацию относительно сопутствующих заболеваний и принимаемой терапии. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных лиц регистрировалась на основании данных, собранных в ходе опроса, а также заключения врача по результатам лабораторного и инструментального обследований.

Всем обследуемым была выполнена антропометрия: измерение роста (медицинский ростомер, Россия) и массы тела (медицинские весы ВЭМ-150 — «Масса-К», Россия) с расчетом ИМТ по формуле Кетле. Артериальное давление (АД) и частота пульса измерялись аппаратом OMRON (Япония) на правой руке после 5 минут отдыха в положении сидя трижды с вычислением среднего значения из последних двух измерений.

Произведен забор крови натощак с определением липидного спектра (общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды), уровня глюкозы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI [6].

Также проводился забор утренней порции мочи с определением концентрации альбумина и креатинина с последующим расчетом альбумин-креатининового соотношения в разовой порции мочи.

Анализ показателей крови и мочи выполнялся на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США).

В работе применялись следующие инструментальные методы для оценки состояния артерий:

1. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) выполнялась на приборе SphygmoCor (AtCor, Австралия) методом аппланационной то-

нометрии [7]. Пульсовая волна регистрировалась последовательно на проксимальной (сонной) и на дистальной (бедренной) артериях, при этом одновременно регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ). Каротидно-феморальная СРПВ вычислялась с учетом времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычиталось из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией.

2. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ, CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) проводилось на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) [8]. Измерение СЛСИ выполнялось аппаратом автоматически справа и слева, расчет CAVI осуществлялся между клапаном сердца и лодыжечной артерией с помощью фонокардиографического сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на плечо и голень. Измерение ЛПИ также выполнялось автоматически справа и слева и рассчитывалось как отношение систолического АД на артерии голени к систолическому АД на плечевой артерии.

Для определения когнитивной функции пациента использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) — тест, включающий оценку ориентации во времени и пространстве, восприятия, памяти, концентрации и речи. Представляет собой опросник из 30 пунктов. Результат теста получается путем суммирования ответов по каждому из пунктов, оценивается в баллах [9].

Для оценки поражения органов-мишеней были взяты критерии, представленные в таблице 1 [9, 10, 8].

Анализ данных выполнен с использованием следующих математико-статистических методов:

Таблица 1

КРИТЕРИИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ, ПОЧЕК И МОЗГА

Орган-мишень	Показатель	Критерий отклонения от нормы
Почки	СКФ (СКД-EPI)	< 60 мл/мин/1,73 м ²
	АКС	> 3,4 мг/ммоль
Сосуды	СРПВ	> 10 м/с
	CAVI	> 9,0
	ЛПИ	< 0,9
	ПД	≥ 60 мм рт. ст.
	Мозг	MMSE

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI; АКС — альбумин-креатининовое соотношение в моче; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-сосудистый лодыжечный индекс; ЛПИ — лодыжечно-плечевого индекс; ПД — пульсовое давление; MMSE — Mini-Mental State Examination.

количественные переменные оценивались на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении рассчитывались средние арифметические величины, стандартные отклонения, доверительный интервал, при распределении, отличном от нормального, — медианы и интерквартильный размах. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин при нормальном распределении данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Проводился дисперсионный анализ при сравнении нескольких групп в два этапа (на первом этапе расчет F-критерий Фишера, на втором этапе post-hoc анализ). Для сравнения независимых совокупностей при отсутствии нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Также оценивалась сила связи (V Крамера). Математико-статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы SPSS Statistics 26. За уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Из 252 человек, обследованных на втором этапе, в анализ было включено 184 ЖБЛ, имеющих полный спектр лабораторно-инструментальных обследований: 52 мужчины (28,3%) и 132 женщины (71,7%). В группе контроля — 44 человека: 13 мужчин (29,5%) и 31 женщина (70,5%). У ЖБЛ регистрировались только значимо более низкие антропометрические показатели (масса тела и ИМТ) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Различий в распространенности как клинического, так и доклинического поражения сосудов, почек и головного мозга выявлено не было (табл. 3).

Сравнительный анализ данных пациентов в зависимости от периода рождения не показал статистически значимых различий по данным ИМТ, АД, показателям глюкозы и липидного профиля. В таблице 4 представлены данные сравнительного анализа средних значений маркеров поражения органов-мишеней, значимые различия не выявлены.

При оценке распространенности повышенной жесткости артерий по показателю СЛСИ в зависимости от возрастной группы (табл. 5) наименьшая ригидность артерий выявлена во «внутриутробной»

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Показатель	ЖБЛ (n = 184)		Контроль (n = 44)		p-значение
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Возраст, годы	74,7 ± 2,6	74,4–75,0	75,5 ± 2,8	74,6–76,3	0,08
Рост, см	159,4 ± 9,0	158,3–160,5	162,0 ± 9,6	159,1–164,9	0,08
Масса тела, кг	73,2 ± 14,5	71,4–75,0	80,1 ± 18,7	74,5–85,7	0,005
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 5,3	28,1–29,4	30,5 ± 6,5	28,5–32,4	0,004
САД, мм рт. ст.	149,6 ± 23,5	146,7–152,6	150,1 ± 21,6	143,6–156,7	0,84
ДАД, мм рт. ст.	80,7 ± 11,4	79,3–82,1	83,1 ± 11,5	79,6–86,6	0,19
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
ОХС, ммоль/л	5,5	[4,6–6,4]	5,4	[4,8–6,4]	0,87
ЛПВП, ммоль/л	1,3	[1,1–1,6]	1,2	[1,0–1,5]	0,21
ЛПНП, ммоль/л	3,4	[2,6–4,1]	3,52	[3,0–4,3]	0,37
ТГ, ммоль/л	1,2	[0,9–1,6]	1,1	[0,8–1,69]	0,77
Глюкоза, ммоль/л	5,4	[5,0–6,0]	5,6	[5,2–6,0]	0,15
СРПВ, м/с	10,3	[8,9–11,8]	10,4	[9,5–13,0]	0,42
ПД, мм рт. ст.	66,2	[57,5–79,0]	63,0	[57,5–76,0]	0,46
ЛПИ	1,05	[0,98–1,1]	1,03	[0,97–1,08]	0,36
CAVI	9,35	[8,5–9,9]	9,25	[8,6–10,0]	0,92
MMSE, баллы	28	[27–29]	28	[27–29]	0,84
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,4	[66,0–83,9]	77,6	[66,5–88,9]	0,48
АКС, мг/ммоль	0,91	[0,51–1,48]	0,89	[0,63–1,66]	0,61

Примечание: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ПД — пульсовое давление; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; MMSE — Mini-Mental State Examination; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АКС — соотношение альбумин/креатинин в моче.

Таблица 3

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ, ПОЧЕК И ГОЛОВНОГО МОЗГА
У ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ**

Показатель	ЖБЛ (n = 184)	Контроль (n = 44)	p-значение
АГ, n (%)	165 (89,6%)	38 (86,4%)	0,42
СД, n (%)	36 (19,5%)	7 (15,9%)	0,67
ОНМК/ТИА, n (%)	19 (10,3%)	5 (11,4%)	0,55
ИМ, n (%)	19 (10,4%)	8 (18,2%)	0,19
Стабильная ИБС, n (%)	69 (37,7%)	20 (45,5%)	0,34
ХСН, n (%)	81 (44,3%)	25 (56,8%)	0,13
СРПВ > 10 м/с, n (%)	100 (57,1%)	23 (59,0%)	0,83
ПД ≥ 60 мм рт. ст., n (%)	168 (67,2%)	28 (62,2%)	0,6
ЛПИ < 0,9, n (%)	26 (14,1%)	6 (13,6%)	1,0
CAVI > 9,0, n (%)	126 (68,5%)	31 (70,5%)	0,79
MMSE < 25 баллов, n (%)	11 (6,1%)	4 (9,3%)	0,49
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	22 (12,0%)	4 (9,1%)	0,79
АКС > 3,4 мг/ммоль, n (%)	17 (9,3%)	8 (18,2%)	0,10

Примечание: ЖБЛ — жители блокадного Ленинграда; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ПД — пульсовое давление; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; MMSE — Mini-Mental State Examination; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АКС — соотношение альбумин/креатинин в моче.

Таблица 4

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ, ПОЧЕК И МОЗГА
В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА**

Показатель	1-я группа (n = 132)		2-я группа (n = 28)		3-я группа (n = 24)		p-значение
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
СРПВ, м/с	10,1	(8,8–11,9)	10,4	(9,5–11,6)	10,6	(9,4–12,2)	0,73
ЛПИ	1,07	(0,96–1,1)	1,07	(1,04–1,09)	1,05	(1,00–1,09)	0,56
CAVI	9,3	(8,6–9,9)	9,4	(8,95–9,8)	8,8	(8,1–9,75)	0,12
MMSE, баллы	28	(27–29)	28	(27,5–29)	28,5	(27,5–30)	0,71
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,1	(65,4–83,7)	77,4	(65,9–85)	78,0	(71,0–85,4)	0,23
АКС, мг/ммоль	0,91	(0,55–1,47)	0,87	(0,54–1,68)	1,01	(0,41–1,45)	0,94

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; MMSE — Mini-Mental State Examination; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АКС — соотношение альбумин/креатинин в моче.

группе по сравнению с группами младшего, старшего детского и подросткового возраста. Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,21$). При оценке функции почек была выявлена почечная дисфункция только в первой группе (старшего детского и подросткового возраста).

Обсуждение

Анализ состояния сердечно-сосудистой системы у ЖБЛ выявил низкую распространенность почечной дисфункции, маркеров артерио- и атероскле-

роза периферических артерий, а также сохранную когнитивную функцию. Несмотря на то, что возраст является одним из главных предикторов повышенной жесткости артериальной стенки и распространенности артериальной гипертензии составила 90%, не более чем у 60% обследованных в возрасте старше 70 лет регистрировались маркеры атеросклероза крупных артерий по данным сфигмометрии.

Предполагается, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска реализует свое влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений через воздействие на сосудистую стенку. В связи с этим

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ, ПОЧЕК И ГОЛОВНОГО МОЗГА
В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА**

Показатель	Группа блокадников			р-значение
	1	2	3	
СРПВ > 10 м/с, n (%)	68 (54,8%)	17 (63,0%)	15 (62,5%)	0,65
ПД ≥ 60 мм рт. ст., n (%)	118 (69%)	30 (68,2%)	20 (57,1%)	0,4
ЛПИ < 0,9, n (%)	23 (17,4%)	2 (7,1%)	1 (4,2%)	0,12
CAVI > 9,0, n (%)	92 (69,7%)	23 (82,1%)	11 (45,8%)	0,015 p ₁₋₃ = 0,035 p ₂₋₃ = 0,018
MMSE < 25 баллов, n (%)	8 (6,3%)	2 (7,4%)	1 (4,2%)	1,0
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	22 (16,8%)	0	0	0,008
АКС > 3 мг/ммоль, n (%)	14 (10,7%)	2 (7,1%)	1 (4,2%)	0,61

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ПД — пульсовое давление; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; CAVI (cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; MMSE — Mini-Mental State Examination; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АКС — соотношение альбумин/креатинин в моче.

маркеры субклинического поражения сосудов — увеличение жесткости артерий, снижение ЛПИ, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, кальцификация коронарных артерий, привлекают особое внимание [11]. Процессы, происходящие в сосудистой стенке по мере старения, можно разделить на атеросклероз и атеросклероз. Разные инструментальные методы позволяют оценивать наличие этих двух процессов. ЛПИ является легко определяемым и хорошо воспроизводимым методом для выявления бессимптомного атеросклеротического поражения сосудов. По данным E. Selvin и T. P. Erlinger (2004), обследовавших более 2000 американских жителей старше 40 лет, распространенность периферического атеросклероза (ЛПИ < 0,9) в группе лиц старше 70 лет составила 14,5%, что было сопоставимо с полученными нами данными (14,1%), хотя наша выборка состояла из лиц более возрастной группы [12].

«Золотым стандартом» оценки атеросклероза является каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, определяемая с помощью апplanationной тонометрии [7]. В ходе проведенного исследования повышение артериальной жесткости по данным СРПВ среди ЖБЛ составило 57,1%. При сравнении с группой контроля не было выявлено существенных различий (59,0%, $p = 0,83$). Также не отмечалось значимых различий в распространенности артериальной жесткости между возрастными группами ЖБЛ.

Последние годы используется метод объемной сфигмометрии для оценки СЛСИ в силу достаточной простоты и документированного прогностического значения. Преимуществом данного индекса перед другими методами определения сосудистой

жесткости является то, что его значение не зависит от уровня АД в момент проведения исследования [13]. В исследовании А. В. Турушевой с соавторами (2019) производилась оценка степени жесткости сосудистой стенки, зависимости величины индекса СЛСИ от возраста и расчет скорости ее прироста в разных возрастных группах [14]. Данное исследование позволило вычислить формулу для расчета прогнозируемого значения СЛСИ в зависимости от возраста и пола. Разработанные нормы совпадали со значениями СЛСИ у пожилых пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом. Средние расчетные значения СЛСИ в возрасте от 70 до 75 лет: были $9,29 \pm 1,23$, что сопоставимо с полученными нами данными ($9,35 [8,5-9,9]$). Однако СЛСИ у ЖБЛ обоих полов оказался ниже по сравнению с прогнозируемым значением, рассчитанным по формуле в зависимости от пола и возраста. У женщин в нашем исследовании СЛСИ $9,09 \pm 1,07$, прогнозируемый СЛСИ $9,62 \pm 1,04$; у мужчин СЛСИ $9,55 \pm 1,41$, прогнозируемый СЛСИ $9,76 \pm 1,01$.

В исследовании T. Yukutake с соавторами (2014) была оценена взаимосвязь между СЛСИ и когнитивной функцией у 179 пожилых людей в домах престарелых в Японии [15]. Все обследуемые были разделены на две группы: с высоким значением MMSE (> 26 баллов) и низким значением MMSE (< 26 баллов). В первой группе значение CAVI составило $9,13 \pm 1,16$, во второй $9,61 \pm 1,30$. Показатели артериальной ригидности, полученные в нашем исследовании ($9,35 [8,5-9,9]$), согласуются со средними значениями CAVI ($9,37 \pm 1,23$) в работе T. Yukutake и соавторов (2014). Нами не было получено различий в показателях CAVI в зависимости

от значений MMSE ($9,2 \pm 1,12$ с нормальным значением MMSE (> 25 баллов) и $9,37 \pm 1,93$ с низким значением MMSE (< 25 баллов), $p = 0,65$).

В своей работе Q. Zhang с соавторами (2019) на основании Китайского продольного исследования здорового долголетия (CLHLS), включающего в общей сложности 2603 участника в возрасте 64 лет и старше, описал изменения когнитивных функций у китайских пожилых людей с 2005 по 2014 год и изучил факторы риска когнитивных нарушений. Так, значение MMSE в выборке китайцев 75–76 лет составило 27,3–26,4 балла. При сравнении результатов исследования Q. Zhang и соавторов (2019) ЖБЛ имели более высокие показатели MMSE (28 [27–29] баллов) [16]. Также в нашей выборке регистрировались низкая распространенность когнитивных нарушений (6,1 %) и низкая встречаемость острых нарушений мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак (10,3 %).

G. Geraci и соавторами (2017) при обследовании пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией (126 участников старше 65 лет и 350 лиц младше 65 лет) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией отмечены более низкая СКФ, более высокие показатели жесткости артерий и распространенности альбуминурии по сравнению с пациентами среднего возраста с артериальной гипертензией [17]. Скорость пульсовой волны была независимо от других факторов связана с альбуминурией у пациентов пожилого возраста, тогда как у лиц среднего возраста она не коррелировала с какими-либо индексами поражения почек. Возраст является важным модификатором взаимосвязи между функцией почек и почечной гемодинамикой с субклиническим поражением сосудов у пожилых людей без сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании почечная дисфункция регистрировалась только у лиц самой возрастной группы, перенесших блокаду в подростковом и старшем школьном возрасте, а наименьшая ригидность артерий отмечалась в самой молодой, «внутриутробной» группе, но различия не были значимы по сравнению с другими группами. В работе Л. П. Хорошиной и соавторов (2000) была показана тенденция к увеличению частоты сосудистых поражений почек в структуре заболеваний почек и мочевыделительной системы у пожилых людей, переживших в детском или подростковом возрасте блокаду Ленинграда (14 %). У больных с сосудистыми заболеваниями почек было отмечено статистически значимое увеличение терминальной почечной недостаточности в основной группе по сравнению с группой контроля ($3,5 \pm 1,1$ % в группе ЖБЛ и $0,80 \pm 0,57$ % в группе сравнения, $p < 0,05$) [18].

А. Л. Арьев и соавторы также описали более выраженное снижение функции почек у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте: чаще встречаемость 3-й стадии хронической болезни почек, более низкие показатели СКФ. Кроме того, было показано, что у ЖБЛ имеются тесные прямые связи между концентрацией мелатонина в слюне (как показателя гомеостаза организма), возрастом и СКФ. Отличие уровня концентрации мелатонина в слюне в данной популяции может быть обусловлено влиянием перенесенного многофакторного стрессорного воздействия (голод, холод, бомбежки, психоэмоциональный стресс и другое), что привело к перестройке адаптационных процессов в организме, усилению компенсаторных возможностей почки, несмотря на более низкие функциональные показатели, либо же это является генетически детерминированными особенностями лиц, переживших блокаду Ленинграда в детском возрасте [19].

Исследование взрослого населения, пережившего так называемую Голландскую голодную зиму 1944–1945 годов, показало, что внутриутробный дефицит питательных веществ связан с увеличением встречаемости микроальбуминурии (МАУ) во взрослом возрасте и снижением клиренса креатинина, что не может быть объяснено только сердечно-сосудистыми факторами риска [20]. Голодание в середине беременности приводит к снижению формирования достаточного количества клубочков и, таким образом, может увеличивать риск МАУ и, возможно, влиять на функцию почек в зрелом возрасте. Распространенность МАУ у ЖБЛ была сопоставима с голландской популяцией (9,3 % и 7,2 %, $p = 0,77$). Однако в нашем исследовании мы не обнаружили большей встречаемости МАУ у лиц, которые подверглись голоданию в пренатальный период. Возможно, невысокая распространенность поражения почек связана с низкой встречаемостью сахарного диабета в популяции жителей блокадного Ленинграда.

В нашем исследовании не были выявлены статистически значимые различия в распространенности поражения артерий, почечной и когнитивной дисфункций среди лиц, переживших блокаду Ленинграда, по сравнению с контрольной группой. У ЖБЛ регистрировались только более низкие показатели массы тела в отличие от группы сравнения, что схоже с ранее полученными нами данными [5]. Это можно объяснить тем, что голодание в раннем детстве может напрямую привести к снижению антропометрических показателей, ослаблению компенсаторных возможностей. Кроме того, возможно, родители подавляющего большинства детей, пере-

живших блокаду Ленинграда, сами были рождены от недоедавших матерей, именно поэтому эти дети могли иметь низкую массу тела при рождении, а недоедание беременной женщины приводит к формированию низкой массы тела при рождении даже доношенного ею ребенка [21].

Необходимо обговорить возможные ограничения нашего исследования. Возможно, нам не удалось в полной мере оценить негативные последствия голодания в связи с наличием систематической ошибки выживаемости. В наше исследование не вошли пациенты, оказавшиеся наиболее уязвимыми к голоданию и другим стрессовым факторам и ушедшие в первые десятилетия мирной жизни. Стоит учитывать возможное протективное действие ограничения калорийности рациона ЖБЛ, которое является доказанным фактором, предотвращающим старение, и возможной причиной относительного сердечно-сосудистого благополучия [22].

Дальнейшее изучение трансгенерационных механизмов передачи адаптивных механизмов позволит пролить свет на протективные поведенческие паттерны, которые способствовали долголетию части ЖБЛ.

Выводы

Распространенность как подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний, так и доклинических маркеров атеросклеротического поражения сосудов, дисфункции почек и когнитивных нарушений у ЖБЛ была невысокой даже в пожилом возрасте.

Значимых различий в распространенности патологии сердечно-сосудистой системы между ЖБЛ и контрольной группой не было выявлено.

Более высокая распространенность повышенной жесткости артерий и дисфункции почек у лиц, переживших блокаду в старшем детском и подростковом возрасте, вероятнее всего, является следствием более преклонного возраста этой группы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1235–1239. doi:10.1093/ije/31.6.1235
2. Barker DJP, Osmond C, Guiding J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J.* 1989;298(6673):564–567. doi:10.1136/bmj.298.6673.564
3. Sparen P, Vagerö D, Shestov DB. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study. *Br Med J.* 2004;328(7430):11. doi:10.1136/bmj.37942.603970.9A

4. Хорошина Л. П., Агеенко Е. М., Новикова В. П., Хочинская О. Ю., Жаворонкова Н. В., Кочергина Т. А. и др. Особенности соматических заболеваний у пожилых людей, переживших в детстве длительные периоды голодания. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.* 2005;6(1):223–226. [Horoshina LP, Ageenko EM, Novikova VP, Khochinskaya OY, Zhavoronkova NV, Kochergina TA et al. Features of somatic diseases in elderly people who survived in childhood long periods of fasting. *Vestnik of St Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov.* 2005;6(1):223–226. In Russian].
5. Rotar O, Moguchaja E, Boyarinova M, Kolesova E, Khromova N, Freylikhman O et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertension.* 2015;33(9):1772–1779. doi:10.1097/HJH.0000000000000640
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, CKD-EPI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604–12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
7. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445–448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
8. Shoda T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI–VaSera. *ME Times.* 2005;7.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. doi:0.1016/0022-3956(75)90026-6
10. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
11. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милиагин В. А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4–19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA. Consensus opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4–19. In Russian].
12. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. *Circulation.* 2004;110(6):738–743. doi:10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0
13. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(2):101–107. doi:10.5551/jat.13.101
14. Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Кислева Г. В. Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(3):258–266. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266 [Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV, Kiseleva GV. Validation of cardio-ankle vascular index as a marker of risk of stroke in older adults in St Petersburg and Bashkortostan. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2019;25(3):258–266. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266. In Russian].
15. Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T et al. Arterial stiffness determined according to

the cardio-ankle vascular index (CAVI) is associated with mild cognitive decline in community-dwelling elderly subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(1):49–55. doi:10.5551/jat.19992

16. Zhang Q, Wu J, Han T, Liu E. Changes in cognitive function and risk factors for cognitive impairment of the elderly in China: 2005–2014. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2847. doi:10.3390/ijerph16162847

17. Geraci G, Mule G, Paladino G, Zammuto MM, Castiglia A, Scaduto E et al. Relationship between kidney findings and systemic vascular damage in elderly hypertensive patients without overt cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1339–1347. doi:10.1111/jch.13127

18. Хорошинина Л. П., Гончаренко О. Т., Арьев А. Л. Частота заболеваний почек и мочевыделительной системы у пожилых людей, переживших в детском или подростковом возрасте блокаду Ленинграда. *Нефрология.* 2000;4(2):131. [Horoshinina LP, Goncharenko OT, Arieval AL. The incidence of kidney and urinary system diseases in elderly people who survived the siege of the Leningrad in childhood or adolescence. *Nephrology.* 2000;4(2):131. In Russian].

19. Арьев А. Л., Овсянникова Н. А., Арьева Г. Т., Жулев Н. М. Скорость клубочковой фильтрации у больных пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией, переживших в детском возрасте блокаду Ленинграда. *Нефрология.* 2010;14(3):69–75. doi:10.24884/1561-6274-2010-14-3-69-75 [Arieval AL, Ovsyannikova NA, Arieval GT, Zhulev NM. Glomerular filtration rate in elderly and senile patients with discirculatory encephalopathy who survived the siege of Leningrad in childhood. *Nephrology.* 2010;14(3):69–75. doi:10.24884/1561-6274-2010-14-3-69-75. In Russian].

20. Painter RC, Roseboom TJ, Gert A van Montfrans, Bossuyt PMM, Krediet RT, Osmond C et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):189–194. doi:10.1681/ASN.2004060474

21. Хорошинина Л. П., Чурилов Л. П., Шабров А. В., Гончар Н. О. Ближайшие последствия длительного голодания детей и подростков. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018;3:48–56. [Horoshinina LP, Churilov LP, Shabrov AV, Gonchar NO. Immediate consequences of prolonged starvation of children and adolescents. *Biomedical and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2018;3:48–56. In Russian].

22. Broskey NT, Marlatt KL, Most J, Erickson ML, Irving BA, Redman LM. The panacea of human aging: calorie restriction versus exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 2019;47(3):169–175. doi:10.1249/JES.000000000000193

Информация об авторах

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0838–5390, e-mail: moguchaya_ev@almazovcentre.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5530–9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru;

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава Рос-

сии, ORCID: 0000–0002–5601–0668, e-mail: boyarinova_ma@almazovcentre.ru;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9845–331X, e-mail: alieva_as@almazovcentre.ru;

Орлов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, руководитель медицинского направления ООО «Санаторий Родина», ORCID: 0000–0003–0696–8525, e-mail: alexorlov1987@mail.ru;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2115–8873, e-mail: vasilyeva_ey@mazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-communicable Diseases”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0838–5390, e-mail: moguchaya_ev@almazovcentre.ru;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-communicable Diseases”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–5530–9772, e-mail: rotar@almazovcentre.ru;

Maria A. Boyarinova, MD, Junior Researcher, Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-communicable Diseases”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–5601–0668, e-mail: boyarinova_ma@almazovcentre.ru;

Asiat S. Alieva, MD, PhD, Head, Centre of Atherosclerosis and Lipid Disorders, Researcher, Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-communicable Diseases”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–9845–331X, e-mail: alieva_as@almazovcentre.ru;

Alexander V. Orlov, MD, PhD, Head, Medical Department of “Sanatorium Rodina”, ORCID: 0000–0003–0696–8525, e-mail: alexorlov1987@mail.ru;

Elena Y. Vasilieva, MD, PhD, Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: vasilyeva_ey@mazovcentre.ru;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Institute of Translational Medicine, ITMO University, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужчин молодого возраста: пятнадцатилетние тренды

Е. В. Акимова¹, М. Ю. Акимов², М. М. Каюмова¹

¹ «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Тюменский индустриальный университет», Тюмень, Россия

Контактная информация:

Акимова Екатерина Викторовна,
«Тюменский кардиологический
научный центр» — филиал ФГБНУ
«Томский НИМЦ РАН»,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
E-mail: akimovaev@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
23.09.20 и принята к печати 13.12.20.

Резюме

Целью исследования явилась оценка динамики распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди мужчин молодого возраста по данным двух скринингов независимых выборок открытой городской популяции. **Материалы и методы.** Исследование основано на двух кросс-секционных исследованиях в диапазоне 15 лет среди лиц мужского пола Центрального административного округа Тюмени. Репрезентативные выборки были сформированы по единому протоколу из избирательных списков среди мужчин 25–64 лет методом «случайных чисел» — по 1000 человек (по 250 человек в четырех десятилетиях жизни), отклик составил соответственно 79,5% и 85,0% на первом и втором скрининге. В рамках кардиологических скринингов определялись распространенность АГ, средние значения и процентильное распределение для систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) в двух группах молодого возраста 25–34 и 35–44 лет. **Результаты.** У мужчин молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири установлены высокие уровни артериального давления (АД) с существенным ростом средних уровней и процентильного распределения САД и ДАД в возрастном диапазоне от третьего к четвертому десятилетию жизни. По результатам двух кросс-секционных исследований в диапазоне 15 лет в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири установлена тенденция к снижению САД и распространенности АГ у мужчин третьего десятилетия жизни при стабилизации уровней САД, ДАД и распространенности АГ в четвертом десятилетии жизни. **Заключение.** При выявленных высоких уровнях АД и распространенности АГ среди молодых мужчин среднеурбанизированного города Западной Сибири положительная пятнадцатилетняя динамика по снижению распространенности АГ в категории лиц молодого возраста является благоприятным фактором и открывает возможности для целенаправленного воздействия на другие конвенционные и неконвенционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в этой возрастной категории.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, открытая популяция, артериальная гипертензия, мужчины

Для цитирования: Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Каюмова М. М. Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужчин молодого возраста: пятнадцатилетние тренды. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):180–187. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-180-187

Prevalence of hypertension among young men: fifteen-year trends

E. V. Akimova¹, M. Yu. Akimov², M. M. Kayumova¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, Russia

² Industrial University of Tyumen, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Ekaterina V. Akimova,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Science,
111 Melnikayte str., Tyumen, 625026
Russia.
E-mail: akimovaev@infarkta.net

Received 23 September 2020;
accepted 13 December 2020.

Abstract

Objective. The aim of the study was to assess the changes in the prevalence of hypertension (HTN) among young men according to two screenings of independent samples of an open urban population. **Design and methods.** The study is based on two cross-sectional studies, over a fifteen year range, among males in the Central Administrative District of Tyumen. Representative samples were formed according to a single protocol from electoral lists among men 25–64 years old by the method of “random numbers” — 1000 people each (250 people each in four decades of life), the response was 79,5% and 85,0%, respectively, in the first and second screening. As part of cardiac screenings, the prevalence of HTN, mean values and percentile distribution for systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) were determined in two groups of young age 25–34 and 35–44 years. **Results.** Young men of an open population of a moderately urbanized city of Western Siberia have high blood pressure (BP) levels with a significant increase in average levels and percentile distribution of SBP and DBP in the age range from the third to the fourth decade of life. According to the results of two cross-sectional studies in the range of fifteen years, we found a tendency towards a decrease in SBP and the prevalence of HTN in men in the third decade of life in an open population of a moderately urbanized city of Western Siberia. At the same time, the levels of SBP, DBP and the prevalence of HTN in the fourth decade of life remain stable. **Conclusions.** We found high levels of BP and the prevalence of HTN among young men in a medium-urbanized city of Western Siberia and a positive fifteen-year dynamics in reduced prevalence of HTN in young people. The latter is a favorable factor and opens up opportunities for targeted impact on other conventional and non-conventional cardiovascular risk factors in this age group.

Key words: epidemiological study, open population, hypertension, men

For citation: Akimova EV, Akimov MYu, Kayumova MM. Prevalence of hypertension among young men: fifteen-year trends. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):180–187. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-180-187

Введение

Научная концепция факторов риска является основой первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. На основании ряда крупных эпидемиологических исследований прошлого века было показано, что артериальная гипертензия (АГ) — это потенциально модифицируемый фактор риска ишемической болезни сердца, который

оказывает значительное независимое влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Изучению взаимосвязи повышенного артериального давления (АД) и смертности посвящено большое число исследований в разных странах [2]. АГ или высокое АД, наряду с курением и гиперхолестеринемией, входит в «большую тройку» факторов риска ишемической болезни сердца. Высокий уровень

сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения делает проблему профилактики АГ крайне актуальной [3].

АГ остается одним из самых распространенных заболеваний в развитых странах мира, при этом отмечается тенденция к увеличению частоты АГ по мере роста уровня урбанизации [1, 3, 4]. Согласно данным эпидемиологических исследований по Сибирскому региону конца прошлого века, неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении распространенности АГ среди лиц экономически востребованного молодого возраста выявлена как у мужчин организованных популяций, занятых на нефтегазодобывающем комплексе региона Крайнего Севера, так и на открытых городских популяциях разной степени урбанизации [5, 6]. Более поздние исследования, в том числе по Тюменскому региону, в рамках ЭССЕ-РФ показали и динамику распространенности АГ на выборках, сформированных на базе поликлиник города [7–9]. Вместе с тем оценка динамики распространенности АГ на открытых популяциях с периода «перестройки» ко времени проведения социальных реформ в РФ первого десятилетия нынешнего века показывает влияние образа жизни, и в том числе социальных факторов, на развитие АГ в общей популяции [3, 6]. Этот показатель, вероятно, является наиболее востребованным среди мужчин молодого возраста открытой городской популяции, наиболее восприимчивых к переменам в социальной жизни общества [10]. Следовательно, проблема уточнения реальных показателей распространенности АГ в регионе остается чрезвычайно актуальной, требует дальнейшего изучения тенденций распространенности этого заболевания на популяционном уровне с учетом вектора движения эпидемиологической ситуации у мужчин преимущественно молодого трудоспособного возраста.

Анализ таких данных за период изменения социально-экономического положения в стране даст возможность прогнозировать отклик на различные превентивные мероприятия с учетом динамики отношения населения к профилактике в целом, особенно лабильного в группах молодого возраста. Следовательно, представленные данные заслуживают анализа и дальнейшего изучения.

Целью исследования явилась оценка динамики распространенности АГ среди мужчин молодого возраста по данным двух скринингов независимых выборок открытой городской популяции.

Материалы и методы

Кросс-секционные исследования проводились дважды, в диапазоне 15 лет, среди лиц мужского

пола Центрального административного округа Тюмени. Популяционные скринирующие исследования в открытой (неорганизованной) популяции (1995–2010 годов) были выполнены по единому протоколу выборочным методом. Репрезентативные выборки из взрослого (25–64 лет) мужского населения Центрального административного округа Тюмени, стратифицированные по возрасту, формировали в компьютерном варианте с использованием таблиц случайных чисел на основе поименных избирательных списков лиц взрослого населения округа. Исходно полученную информацию сверяли в Тюменском областном адресном бюро. Выборки составили по 1000 лиц в возрасте 25–64 лет, по 250 человек в каждой возрастной декаде жизни. Факторами включения в популяционную выборку были лица мужского пола в возрасте 25–64 лет, прописанные и проживающие на территории Центрального административного округа Тюмени. Факторами исключения из популяции были беженцы, студенты, военные и заключенные, что устанавливалось со слов обследуемого, эти данные не включались в аналитический массив. Каждому жителю, включенному в популяционную выборку, было отправлено приглашение принять участие в кардиологическом скрининге. Привлечение населения к участию в скрининге при отсутствии отклика на первое приглашение осуществлялось отсылкой трех писем-напоминаний с интервалом 7–10 дней или попыткой телефонного либо личного контакта с потенциальными участниками.

Отклик на скрининге в 1996 году составил 79,5%, на скрининге в 2010 году — 85,0%. В соответствии с классификацией по возрасту, принятой Всемирной организацией здравоохранения, в аналитический массив по данному исследованию были взяты две возрастные категории молодого возраста: 25–34 лет (третье десятилетие жизни) и 35–44 лет (четвертое десятилетие жизни) [11].

АД измерялось в положении сидя, на правой руке двукратно по стандартной методике [12]. Использовался ртутный сфигмоманометр со шкалой, градуированной от 0 до 260 мм рт. ст., и шириной резинового мешка манжеты 13 × 26 см, а также фонендоскоп с мембраной. АД измерялось дважды на правой руке в покое, с точностью до 2 мм рт. ст., предпочтение отдавалось верхнему четному показателю, вычислялось среднее из двух измерений. Определялись средние значения и процентильное распределение для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). АГ регистрировалась при уровнях САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст. Выяснялась информированность участников исследования о наличии повышенного АД в анамнезе и учитывался прием антигипертензивных препара-

тов за две недели или меньше до начала скрининга, в этих случаях также регистрировалась АГ.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки результатов исследования применялась программа IBM СТАТИСТИКА 21.0. Была проведена проверка соответствия распределения результатов измерений в каждом опыте эксперимента закону нормального распределения, которая осуществлялась с помощью анализа стандартизованных показателей асимметрии и эксцесса, значения которых должны находиться в интервале от $-2,0$ до $+2,0$ [14]. Критерий «Хи-квадрат» (χ^2) Пирсона был использован для оценки статистической значимости различий показателей между двумя группами, при проверке статистических гипотез за критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. При множественных сравнениях для устранения ошибки первого рода применялась поправка Бонферрони.

Результаты

Стандартизованный по возрасту показатель распространенности АГ у мужчин открытой популяции по результатам первого скрининга составил 50,4 %, по результатам второго скрининга — 48,7 %, статисти-

чески значимые различия распространенности АГ по результатам двух скринингов были установлены в младшей возрастной категории 25–34 лет. По данным двух скринингов, стандартизованные по возрасту средние уровни САД (134,5–130,3 мм рт. ст.) и ДАД (86,7–86,9 мм рт. ст.) также были практически одинаковыми. По данным первого кардиологического скрининга отмечался существенный рост распространенности АГ во всем возрастном диапазоне, обусловленный статистически значимыми различиями увеличения уровней САД и ДАД в каждой последующей возрастной группе. По данным второго кардиологического скрининга, существенный рост распространенности АГ отмечался от третьего до пятого десятилетия жизни, в шестом десятилетии оставаясь практически на прежнем уровне. Такая возрастная динамика на втором скрининге была обусловлена статистически значимым ростом средних уровней САД, который также выявлялся в третьем-пятом десятилетиях жизни, тогда как средние уровни ДАД возрастали существенно от третьего до шестого десятилетия аналогично возрастной динамике ДАД на первом скрининге (табл.).

В настоящее исследование в аналитический массив по результатам первого кардиологического скрининга было включено 394 мужчин 25–44 лет (200 лиц третьего и 194 лиц четвертого десятилетия жизни), по результатам второго кардиологического скрининга — 405 мужчин 25–44 лет (177 лиц третьего и 228 лиц четвертого десятилетия жизни).

Таблица

**СРЕДНИЕ УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ ТЮМЕНИ (ПО ДАННЫМ ДВУХ СКРИНИНГОВ)**

Возраст, годы	n	АГ, %	p	САД, мм рт. ст.	p	ДАД, мм рт. ст.	p
I скрининг							
25–34	200	34,5		127,3		83,3	
35–44	194	47,4	< 0,01	131,9	< 0,001	86,6	< 0,001
45–54	205	60,5	< 0,05	138,0	< 0,001	89,2	< 0,01
55–64	196	75,0	< 0,01	148,6	< 0,001	90,7	< 0,05
25–64	795	54,3		136,5		87,4	
СП		50,4		134,5		86,7	
II скрининг							
25–34	177	20,3		122,0		81,6	
35–44	228	55,3	< 0,001	130,3	< 0,001	86,5	< 0,001
45–54	231	68,8	< 0,01	138,6	< 0,001	89,7	< 0,001
55–64	214	71,0	> 0,05	140,6	> 0,05	92,5	< 0,01
25–64	850	55,6		133,4		87,9	
СП		48,7				86,9	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СП — стандартизованный по возрасту показатель; n — число обследованных; p — статистически значимые различия между двумя последующими возрастными группами.

Среди мужчин молодого возраста открытой тюменской популяции распределение показателей САД и ДАД носило нормальный характер по результатам первого и второго кардиологического скрининга ($p > 0,05$). По крайним децилям распределение САД и ДАД показало большее разнообразие показателей на втором скрининге (рис. 1, 2).

В молодых возрастных группах, особенно по данным первого скрининга, как средние уровни АД, так и распространенность АГ были высокими, а в возрастной категории 35–44 лет по результатам как первого, так и второго скрининга, — и сопоставимыми со стандартизованными по возрасту показателями (табл.).

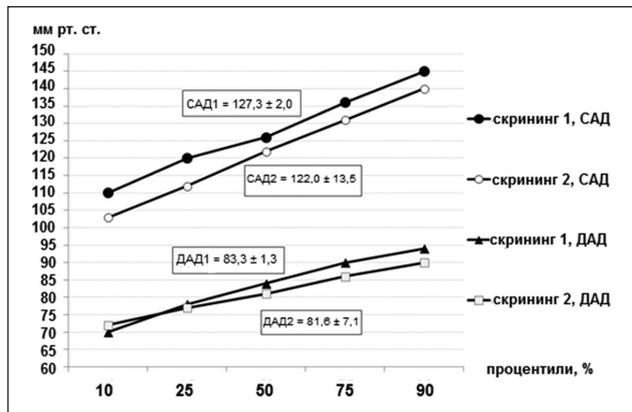
Анализ результатов как первого, так и второго кардиологического скрининга показал, что средние уровни САД и ДАД, а также показатели процентильного распределения признаков в возрастной группе 25–34 лет были существенно ниже аналогичных параметров в группе 35–44 лет ($p < 0,001$) (рис. 1). Вместе с тем в процессе динамического наблюдения за открытой популяцией в возрастной группе 25–34 лет наблюдалось смещение показателей процентильного распределения влево, в связи с чем отмечалась статистически значимая тенденция к снижению среднего уровня САД в третьем десятилетии жизни (рис. 1).

В соответствии с полученными данными процентильного распределения уровней АД в популяции, распространенность АГ по результатам как первого, так и второго кардиологического скрининга существенно нарастала при переходе от третьего к четвертому десятилетию жизни. При анализе пятнадцатилетней динамики распространенности АГ в возрастных категориях статистически значимая тенденция к снижению показателя была установлена в третьем десятилетии жизни (34,5–20,3 %, $p < 0,01$) (рис. 3). Такая тенденция имела место за счет существенного снижения изолированной систолической АГ за период мониторинга мужской популяции в возрасте 25–34 лет, когда зарегистрированный средний уровень САД от 127,3 мм рт. ст. на первом кардиологическом скрининге снизился до 122,0 мм рт. ст. на втором скрининге ($p < 0,01$).

Обсуждение

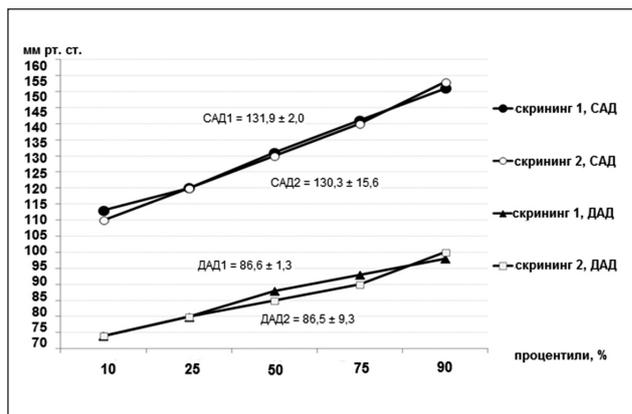
Распространенность АГ в РФ, по данным исследования ЭССЕ-РФ, остается на стабильно высоком уровне [8]. Вследствие наблюдающегося демографического старения российской популяции прогнозируемо увеличивается общее число больных АГ. В российском исследовании у мужчин по стандартизованному по возрасту показателю, согласно данным первого и второго этапов исследова-

Рисунок 1. Уровни систолического и диастолического артериального давления по данным двух скринингов в возрастной категории 25–34 лет



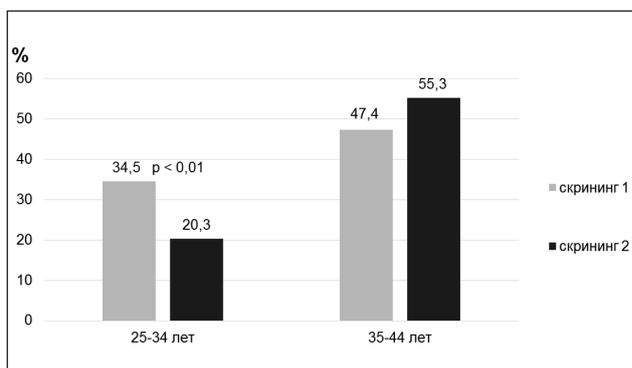
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Уровни систолического и диастолического артериального давления по данным двух скринингов в возрастной категории 35–44 лет



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Динамика распространенности артериальной гипертензии по результатам первого и второго скрининга (%)



дования ЭССЕ-РФ, показана тенденция к росту распространенности АГ у мужчин [7, 8], тогда как в настоящем исследовании по динамике распространенности АГ, прослеженной десятилетием ранее, показатель оставался стабильно высоким. В связи с этим оказалась оправданной и интерпретация полученных данных на тюменской популяции с точки зрения их динамики в группах молодого возраста, где распространенность АГ в четвертом десятилетии оказалась значительно выше российских данных, а в третьем десятилетии снизилась до российских результатов к 2010 году. Так, если по общепопуляционному показателю распространенность АГ в РФ у мужчин (49,1 %) была сопоставимой с таковой в тюменской популяции по результатам базового исследования среди неорганизованного населения Тюмени (48,7 %) [8, 15], то среди мужчин молодого возраста ситуация была несколько иной. Общероссийские результаты, даже с учетом некоторого снижения показателя на втором скрининге в Тюмени, были все же значительно ниже полученных нами результатов и отражали скорее тенденции к снижению показателя у молодых мужчин Тюмени, выявленные на втором кардиологическом скрининге. Тем не менее, поскольку данные ЭССЕ-РФ были получены на выборках, сформированных на базе лечебно-профилактических учреждений (поликлиник), настоящие результаты, полученные на открытой популяции, не могут быть вполне сопоставимыми с результатами ЭССЕ-РФ. Это относится и к данным, полученным в рамках исследования ЭССЕ-РФ в Тюмени, где средние уровни САД и ДАД в группах мужчин молодого возраста были значительно ниже, что определило и более низкую распространенность АГ у молодых мужчин относительно результатов, полученных в настоящем исследовании [9]. Вместе с тем, в соответствии с данными первого кардиологического скрининга в Тюмени, распространенность АГ по результатам национальной российской выборки конца прошлого века в половозрастной категории, соответствующей тюменским результатам, также была несколько ниже [3]. Негативные результаты среди лиц молодого возраста, полученные на открытой популяции Тюмени, обоснованы, вероятно, большим числом мигрантов с территорий Крайнего Севера, где у работников, занятых на предприятиях нефтегазодобывающего комплекса, установлена высокая распространенность АГ [5]. Кроме того, по данным наших предыдущих исследований, в группах молодого возраста тюменской популяции определен высокий уровень факторов хронического социального стресса, в частности, стресса в семье и на рабочем месте, также, возможно, оказавшего

влияние на высокий популяционный уровень распространенности АГ у молодых мужчин [6, 14].

По результатам представленного исследования, как на первом, так и на втором кардиологическом скрининге в отношении САД и ДАД по процентильному ряду распределения признака сформировался направленный возрастной тренд показателя с существенным ростом уровней САД и ДАД от третьего к четвертому десятилетию жизни. Вместе с тем, если по уровням ДАД в молодых возрастных группах статистически значимых различий за пятнадцатилетний период мониторинга популяции не отмечалось, по уровням САД имело место существенное снижение по процентильному ряду распределения признака в третьем десятилетии жизни. Полученные результаты по динамике уровней САД определили существенные различия по снижению распространенности АГ в младшей возрастной категории за 15 лет наблюдения за популяцией.

Анализ данных ранее проведенного промежуточного исследования на тюменской популяции продемонстрировал, что существенной динамики распространенности АГ у мужчин за время пятилетнего наблюдения за популяцией в 1995–2000 годах не отмечалось [15]. Следовательно, полученные тенденции к снижению распространенности АГ у мужчин молодого возраста связаны, вероятно, с изменением поведенческих факторов, факторов хронического социального стресса и отношения к своему здоровью в связи с изменением менталитета и внедрением норм здорового образа жизни в России последнее десятилетие, что в соответствии с ранее полученными данными на тюменской популяции коснулось преимущественно этой возрастной категории. Так, мужчины в возрасте 25–34 лет, особенно с повышением уровня образования, проявляли большее стремление заботиться о своем здоровье, в этой же возрастной категории определялось наибольшее число никогда не куривших и стремившихся повышать свою физическую активность [10, 16]. В соответствии с данными литературы, можно предположить благоприятное влияние на позитивное снижение уровней АД в популяции и неконвенционных факторов риска ССЗ, которые у мужчин молодого возраста Тюмени также оказались наименее выраженными [6]. Так, изучение отношения к своему здоровью и профилактике ССЗ в тюменской популяции выявило позитивные тенденции, установленные для мужчин молодого возраста [10]. Как показали фундаментальные исследования в эпидемиологии конца прошлого века, отношение населения к профилактике заболеваний, к своему здоровью и стремление его улучшить имеют кардинальное

значение при планировании профилактических программ [1]. Полученные результаты по снижению распространенности АГ у лиц молодого возраста представляются весьма оптимистичными и, вероятно, связаны с изменением политической ситуации в стране со времени «перестройки» (период проведения первого скрининга на тюменской популяции) и введением социально-экономических реформ, изменивших общество в целом. В то же время, согласно результатам, полученным ранее на мужской популяции Тюмени, тенденция к увеличению заботы о своем здоровье у тюменских мужчин начинает намечаться только при уже выявленной сердечно-сосудистой патологии [10]. Такая ситуация, вероятно, и определяет существующие реалии в области превентивной кардиологии, то есть сложности изменения мнения в популяции, касающиеся необходимости и значимости внедрения в сознание людей принципов профилактического вмешательства [1–3, 15]. Вместе с тем в тюменской мужской популяции в категориях молодого возраста выявлен вектор движения эпидемиологической ситуации к более позитивному отношению к проблемам профилактики неинфекционных заболеваний и ССЗ, что, безусловно, является благоприятной платформой для работы профилактической службы здравоохранения в Тюмени.

Заключение

При выявленных высоких уровнях АД и распространенности АГ среди молодых мужчин среднеурбанизированного города Западной Сибири положительная пятнадцатилетняя динамика по снижению распространенности АГ в категории лиц молодого возраста является благоприятным фактором и открывает возможности для целенаправленного воздействия на другие конвенционные и неконвенционные факторы риска ССЗ в этой возрастной категории.

У мужчин молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири установлены высокие уровни АД с существенным ростом средних уровней и процентильного распределения САД и ДАД в возрастном диапазоне от третьего к четвертому десятилетию жизни.

По результатам двух кросс-секционных исследований в диапазоне 15 лет в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири установлена тенденция к снижению САД и распространенности АГ у мужчин третьего десятилетия жизни при стабилизации показателей САД, ДАД и АГ в четвертом десятилетии жизни.

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

Список литературы / References

1. Оганов Р. Г., Герасименко Н. Ф., Погосова Г. В., Колтун И. Е. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(3):5–7. doi:10.15829/1728-8800-2011-3-5-7 [Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, Koltunov IE. Cardiovascular prevention: development strategies. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(3):5–7. doi:10.15829/1728-8800-2011-3-5-7 In Russian].
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi:10.1016/j.lancet.2004.11.072
3. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г., Шестов Д. Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002;1:10–15. [Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, Shestov DB. The role of systolic and diastolic blood pressure in predicting mortality from cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2002;1:10–15. In Russian].
4. Mills KT, Bundy JD, Tanica NK, Reed E, Kearney PM, Reynolds K et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based measurement studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
5. Гафаров В. В., Акимова Е. В. Динамика распространенности основных факторов риска ИБС у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на нефтедобывающем комплексе Западной Сибири. *Терапевтический архив*. 1995;67(1):22–25. [Gafarov VV, Akimova EV. Prevalence of major risk factors for coronary heart disease in men employed expeditionary form of shift work on oil production complex of Western Siberia. *Ther Arch*. 1995;67(1):22–25. In Russian].
6. Гафаров В. В., Гафарова А. В., Гагулин И. В. Артериальное давление, ишемическая болезнь сердца и психосоциальные факторы (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). *Артериальная гипертензия*. 2010;16(6):608–612. [Gafarov VV, Gafarova AV, Gagulin IV. Blood pressure, coronary artery disease and psychosocial factors (epidemiological study based program WHO MONICA-psychosocial). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(6):608–612. In Russian].
7. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. the results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].
8. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капуста А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. от имени

участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 In Russian].

9. Ефанов А. Ю., Сторожок М. А., Шоломов И. Ф., Медведева И. В., Шалаев С. В. Особенности распространенности артериальной гипертензии и эффективность ее лечения среди лиц 25–64 лет в Тюменском регионе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):27–33. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-27-33 [Efanov AYU, Storozok MA, Sholomov IF, Medvedeva IV, Shalaev SV. The specifics of hypertension prevalence in Tyumenskaya region and its treatment efficacy among inhabitants of 25–64 year old. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):27–33. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-27-33 In Russian].

10. Акимов А. М. Динамика отношения к профилактике заболеваний среди мужчин открытой городской популяции — пятнадцатилетние тренды. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;27(8):14–20. doi:10.15829/2311-1623-8-27 [Akimov AV. A 15-year overview of changes in attitude towards disease prevention among men in an open urban population. *Int Heart Vasc Dis J*. 2020;27(8):14–20. doi:10.15829/2311-1623-8-27 In Russian].

11. Naja S, El Din Makhlof MM, Chebab MAH. An ageing world of the 21st century: a literature review. *Int J Community Med Public Health*. 2017;4(12):4363–4369. doi:10.18203/2394-6040.ijcmph20175306

12. Чазова Л. В., Баубинене А. В., Глазунов И. С. Кооперативное исследование по многофакторной профилактике ИБС и его развитие в интегральную программу. Терапевтический архив. 1985;11:44–47. [Chazova LV, Baubinene AV, Glazunov IS. Cooperative research on multifactorial prevention of coronary artery disease and its development into an integral program. *Ther Arch*. 1985;11:44–47. In Russian].

13. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 143 с. [Petri A, Sabin K. Visual statistics in medicine. M.: GEOTAR-MED, 2003. 143 p. In Russian].

14. Акимов А. М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):61–67. doi:10.15829/1560-4071-2020-3660 [Akimov AM. Parameters of stressful events at a young age (data of cross-sectional epidemiological studies). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):61–67. doi:10.15829/1560-4071-2020-3660 In Russian].

15. Акимова Е. В., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Пятилетняя динамика основных факторов риска развития ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения Тюмени. Терапевтический архив. 2005;77(9):31–35. [Akimova EV, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Five-year trends in main risk of coronary heart disease among open population of Tyumen. *Ther Arch*. 2005;77(9):31–5. In Russian].

16. Акимов А. М. Отношение мужчин к здоровью: образовательные предпочтения. Известия высших учебных заведений. Социология. Экономика. Политика. 2013;4:50–52. [Akimov AV. The attitude of men to health: educational. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Sotsiologiya. Ekonomika. Politika. = News*

of higher educational institutions. *Sociology. Economy. Policy*. 2013;4:50–52. In Russian].

Информация об авторах

Акимова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», ORCID: 0000–0002–9961–5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net;

Акимов Михаил Юрьевич — кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры ЭАТ ФГБОУ «Тюменский индустриальный университет», ORCID: 0000–0003–1016–7560, e-mail: akimovam@infarkta.net;

Каюмова Марина Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, «Тюменский кардиологический научный центр» — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ORCID: 0000–0002–9961–5616, e-mail: kayumova@infarkta.net.

Author information

Ekatereina V. Akimova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000–0002–9961–5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net;

Mikhail Yu. Akimov, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, EAT Department, Industrial University of Tyumen, ORCID: 0000–0003–1016–7560, e-mail: akimovam@infarkta.net;

Marina M. Kayumova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, ORCID: 0000–0002–9961–5616, e-mail: kayumova@infarkta.net.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 591.413:612.67:616.12-008.331.007.17

Фенотипы сосудистого старения по данным VaSera-скрининга у молодых людей с наличием артериальной гипертензии. Место дисплазии соединительной ткани

М. Е. Евсевьева¹, М. В. Еремин², М. В. Ростовцева¹,
Е. Н. Фурсова¹, А. В. Русиди¹, И. Ю. Галькова¹,
В. Д. Кудрявцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница Ставропольского края», Ставрополь, Россия

Контактная информация:

Евсевьева Мария Евгеньевна,
ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ»
Минздрава России,
ул. Мира, д. 310, Ставрополь,
Россия, 355017.
Тел.: 8(8652)56–09–05.
E-mail: evsevieva@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
15.05.20 и принята к печати 17.12.20.*

Резюме

Цель исследования — оценить встречаемость различных фенотипов сосудистого старения среди лиц молодого возраста (ЛМВ) в зависимости от уровня артериального давления (АД) и во взаимосвязи с факторами риска (ФР) и наличием дисплазии соединительной ткани (ДСТ). **Материалы и методы.** Обследовано 250 молодых людей (88 юношей и 162 девушки) в возрасте от 18 до 25 лет на базе университетского центра здоровья. Все обследованные разделены на терцильные группы по такому показателю сосудистой жесткости (СЖ), как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), который определяли с помощью диагностического комплекса VaSera-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Согласно последним рекомендациям международных экспертов, верхний терциль такого распределения среди лиц одного пола и возраста соответствует преждевременному сосудистому старению или синдрому EVA (early vascular aging). Первый же терциль соответствует благоприятному сосудистому старению. Проанализировали представленность различных сосудистых фенотипов у лиц с повышенным и нормальным АД, а также основных ФР и внешних признаков ДСТ в каждой из СЛСИ-терцильных групп, которые отражают колебания показателя эластического сосудистого потенциала в данной выборке. Обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). **Результаты.** Среди молодых носителей офисной артериальной гипертензии и высокого нормального АД фенотип синдрома EVA встречается так же часто, как фенотипы обычного и благоприятного сосудистого старения. Практически аналогичная картина по представленности сосудистых фенотипов наблюдается и у молодых нормотензивных лиц. У ЛМВ с офисным как нормальным, так и повышенным АД наиболее четкие ассоциации между СЖ и ФР отмечаются со стороны массы тела, индекса массы тела и окружности талии — по мере повышения артериальной ригидности отмечается снижение указанных показателей. Случаи ДСТ в подавляющем большинстве регистрируются среди носителей выраженного сосудистого ремоделирования. Это касается как юношей, так и девушек. **Заключение.** Представленные выше результаты указывают на целесообразность использования ангиологического скрининга с целью выявления фенотипов сосудисто-

го старения в рамках профилактических мероприятий среди молодых людей независимо от уровня их исходного офисного АД. Получение таких данных будет способствовать более дифференцированному формированию групп риска и последующему выполнению более индивидуализированных превентивных вмешательств на основе учета принадлежности молодого человека к одному из описанных фенотипов сосудистого старения.

Ключевые слова: фенотипы сосудистого старения, молодежь, сосудистая жесткость, факторы риска, дисплазия соединительной ткани

Для цитирования: Евсевьева М. Е., Еремин М. В., Ростовцева М. В., Фурсова Е. Н., Русиди А. В., Галькова И. Ю., Кудрявцева В. Д. Фенотипы сосудистого старения по данным VaSera-скрининга у молодых людей с наличием артериальной гипертензии. Место дисплазии соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):188–205. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-188-205

Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia

M. E. Evseyeva¹, M. V. Eremin², M. V. Rostovtseva¹, E. N. Fursova¹, A. V. Rusydi¹, I. Yu. Gal'kova¹, V. D. Kudryavtseva¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² Regional Clinical Hospital of Stavropol Territory, Stavropol, Russia

Corresponding author:

Maria E. Evseyeva,
Stavropol State Medical University,
310 Mira str., Stavropol, 355017 Russia.
Phone: 8(8652)56-09-05.
E-mail: evsevieva@mail.ru

Received 15 May 2020;
accepted 17 December 2020.

Abstract

Objective. To assess the occurrence of various vascular aging phenotypes among young people, depending on the level of blood pressure (BP) and in relation to risk factors (RF) and the presence of connective tissue dysplasia (CTD). **Design and methods.** In total, 250 young people (88 boys and 162 girls) aged from 18 to 25 years old were examined at the University Health Center. All the subjects were divided into tercile groups based on cardio-ankle vascular index (CAVI), determined by the VaSera-1500 (Fucuda Denshia, Japan). According to the latest expert recommendations the third tercile group corresponds to early vascular aging or EVA syndrome. The first tercile group corresponds to favorable vascular aging. We have analyzed the representation of various vascular phenotypes in individuals with elevated and normal BP, as well as the main RF and external signs of CTD in each of CAVI-tercile group. Data processing was performed using the software package “Statistica 10.0” (StatSoft Inc., USA). **Results.** Among young people with office hypertension and high normal BP, the EVA phenotype and phenotypes of normal and favorable vascular aging are equally distributed. In persons with office normal and elevated BP, vascular stiffness correlates with weight, body mass index and waist circumference (with the increase in arterial rigidity these indicators decrease). CTD is registered among subjects with severe vascular remodeling both in boys and girls. **Conclusions.** Our data indicate the feasibility of angiology screening for identification of vascular aging phenotypes as a part of preventive measures among young people, regardless of the level of initial office BP. This strategy will contribute to a more differentiated identification of risk groups and more individualized preventive interventions based on vascular aging phenotypes.

Key words: vascular aging phenotypes, youth, vascular stiffness, risk factors, connective tissue dysplasia

For citation: Evseyeva ME, Eremin MV, Rostovtseva MV, Fursova EN, Rusydi AV, Gal'kova IYu, Kudryavtseva VD. Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):188–205. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-188-205

Введение

Оценка сосудистого возраста, основанная на определении артериальной жесткости, привлекает все больше внимания специалистов, так как этот фактор риска (ФР) обладает доказанным рекласифицирующим и прогностическим потенциалом [1, 2]. Особое значение определение сосудистого возраста имеет для лиц молодого возраста (ЛМВ), которые могут отличаться высоким относительным сердечно-сосудистым (СС) риском при низком абсолютном риске [3, 4]. Между тем сохраняющаяся в РФ на высоком уровне СС смертность, в том числе среди трудоспособного населения, диктует необходимость интенсификации усилий в сфере молодежной первичной профилактики, так как развитие атеросклероза начинается в среднем за 30 лет до его клинической манифестации [5, 6]. Несвоевременная оценка СС риска приводит к доклиническому прогрессированию патологических процессов в сосудистом русле и отсутствию необходимого в этой ситуации раннего профилактического вмешательства. Об этом неоднократно писал профессор Peter Nilssen, который с позиции разработанной им теории сосудистого старения подчеркивал необходимость использовать возможный шанс эффективно торможения этого процесса именно в молодом возрасте [7–9]. Поэтому необходимо налаживать систему раннего выявления среди молодежи случаев преждевременного сосудистого старения или синдрома EVA (early vascular aging), основанную на определении таких маркеров васкулярного ремоделирования, как скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) или сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ / cardio-ankle vascular index, CAVI). Последний показатель, как известно, обладает определенным преимуществом, так как не зависит от уровня текущего артериального давления (АД) [10].

В соответствии с концепцией сосудистого старения носители синдрома EVA соотносятся с группой высокого СС риска [7]. Кроме этого сосудистого фенотипа, выделяют еще как минимум два фенотипа по типу обычного и благоприятного или здорового сосудистого старения [8]. Для их определения рекомендуется использовать интервальный анализ любого показателя сосудистой жесткости (СЖ) в однородной выборке лиц одного пола и одного возраста [11, 12].

Продолжается интенсивное изучение разных категорий пациентов на предмет взаимосвязи СЖ и различных ФР, в том числе и артериальной гипертензии (АГ) [13, 14]. Тем не менее по сей день продолжается дискуссия на тему, что первично, а что вторично — АГ или сосудистое ремоделирование [15, 16]. Профессор Gary Mitchell сравнивает эту дискуссию с извечным спором на тему «яйца и курицы» [17, 18]. Между тем на текущий момент отсутствуют исследования, выполненные на основе интервального анализа показателя СЖ на однородной молодежной выборке с учетом угроз, актуальных для этого возраста. На сегодняшний день уже недостаточно при проведении молодежных профилактических мероприятий ограничиваться определением только лишь традиционных ФР [19, 20].

Цель исследования — оценить встречаемость различных фенотипов сосудистого старения среди ЛМВ в зависимости от уровня АД во взаимосвязи с основными ФР и наличием дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материалы и методы

Обследованы 250 молодых людей (88 юношей и 162 девушки) в возрасте от 18 до 25 лет на базе университетского центра здоровья в рамках Национального профилактического проекта «Вуз — территория здоровья» в формате сплошной выборки. Ангиологический скрининг проводили в рамках основного режима работы аппарата VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония), который позволяет оценить такой показатель артериальной жесткости, как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ / cardio-ankle vascular index, CAVI) справа (R) и слева (L) [10, 21]. Этот показатель в отличие от других не зависит от уровня АД, действующего на артериальную стенку в момент регистрации пульсовой волны [22]. Использован показатель CAVI, а не k-CAVI, отражающий статус таких сосудов эластического типа, как аорта и подвздошная артерия, по причине того, что первый показатель гораздо шире применялся в ранее выполненных работах и это позволило сравнивать с ними наши результаты. Метод основан на регистрации фонокардиографии, определении II сердечного тона, плетизмографии, регистрирующей через манжету пульсовые волны на плече и подколенной артерии с двух сторон, и последующей

преобразующей функции. Студентам накладывали с двух сторон на плечи и лодыжки 4 сфигмоманжеты, на запястья — ЭКГ-электроды, во 2-м межреберье слева от грудины — микрофон для регистрации фонокардиографии. В течение 10 минут до начала исследования обследуемый находился в состоянии покоя. Измерения, включая определение АД, проводились в тихом кабинете, в положении обследуемого лежа на спине. Все молодые люди разделены на терцильные группы по показателю СЖ САVI с учетом пола. Подобный интервальный анализ маркера сосудистого ремоделирования в однородной по полу и возрасту выборке позволил выделить носителей фенотипов преждевременного (верхняя САVI-терцильная группа), обычного (средняя САVI-терцильная группа) и благоприятного или здорового (первая САVI-терцильная группа) сосудистого старения [11, 12]. САVI-R соотносили с АД на правой руке, а САVI-L соотносили с АД на левой руке. При ангиологическом скрининге АД измерялось в положении лежа на спине с помощью упомянутого выше аппарата VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Группу повышенного офисного АД формировали из носителей высокого нормального АД (ВНАД) (130–139/85–89 мм рт. ст.) и АГ (АД 140/90 мм рт. ст. и выше), а группу нормального офисного АД из лиц с АД 129/84 мм рт. ст. и ниже. В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями [23, 24], в каждой САVI-терцильной группе у нормотензивных и гипертензивных лиц оценен профиль риска на предмет наличия курения, дислипидемии, гипергликемии, отягощенной наследственности и наличия в прошлом или настоящем очагов хронической инфекции (ОХИ). Оценку массы тела (МТ) проводили с учетом пола в соответствии с классификацией, используемой Европейской ассоциацией превентивной, предиктивной и персонализированной медицины (ЕРМА): недостаточная МТ у женщин (Ж) при индексе МТ (ИМТ) $< 19 \text{ кг/м}^2$, у мужчин (М) при ИМТ $< 20 \text{ кг/м}^2$; избыточная МТ у Ж при ИМТ $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$, у М — при ИМТ $26\text{--}30 \text{ кг/м}^2$; ожирение класс I: ИМТ $30\text{--}35 \text{ кг/м}^2$, класс II: ИМТ $35\text{--}40 \text{ кг/м}^2$, класс III: ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$ [25, 26].

Учитывая возрастные особенности обследуемых, случаи раннего развития СС заболеваний оценивали не только у их родителей, но также у их дедушек, бабушек, тетей и дядей. Значение так называемого пожизненного инфекционно-воспалительного груза определяли по аналогии с подходом европейских авторов, изучавших роль разнообразных инфекционно-воспалительных заболеваний в развитии состояний, ассоциированных с разными стадиями течения атеросклероза, — инфарктом миокарда [27], острым коронарным синдромом у трудоспособных

[28], а также субклиническим атеросклерозом у молодого контингента [29]. ОХИ фиксировали по факту наличия соответствующего заключения специалистов в текущей и предшествующей медицинской документации, а также по данным анамнеза. Так как у молодежи доминировали среди всех видов ОХИ заболевания ЛОР-органов, то к работе привлекался специалист по указанному профилю. В представленной студенческой выборке отражены случаи выраженной ОХИ в виде текущего декомпенсированного хронического тонзиллита или перенесенного декомпенсированного хронического тонзиллита по указанию на наличие тонзиллэктомии в прошлом.

Проводили также скрининговое определение признаков ДСТ по причине ее довольно широкой распространенности среди современной молодежи и риском развития в перспективе различных диспластико-ассоциированных состояний, в том числе и со стороны СС системы. С учетом особенностей выполненного скрининга оценка проявлений ДСТ осуществлялась согласно принятым национальным рекомендациям [30, 31] по наличию 3–5 внешних стигм дизэмбриогенеза в рамках фенотипа повышенной диспластической стигматизации или 6 и более таких стигм в рамках неклассифицируемого фенотипа ДСТ. Выполнялась также балльная оценка степени вовлеченности соединительной ткани (СТ) с учетом наличия внешних фенотипических признаков [31]. Самостоятельных наследуемых синдромов среди обследованных не зафиксировано.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Использованные статистики: проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что распределение количественных признаков не отличалось от нормального, показатели отражены в виде $M \pm m$. Качественные данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%). При сравнении количественных показателей использовали критерий Стьюдента, а категоризированных — критерий χ^2 . При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для осуществления множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. С учетом количества степеней свобо-

ды критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017. В свете современной «концепции крайностей» континуума сосудистого старения [9] при анализе ФР и ДСТ нас особенно интересовало сравнение между собой крайних терцильных групп, которые включали носителей, с одной стороны, здорового и, с другой стороны, преждевременного ремоделирования артериальной стенки.

Результаты

Из данных таблицы 1 видно, что показатель CAVI в представленной выборке колебался у юношей от 3,2 до 7,7 по CAVI-R и от 4,0 до 7,9 по CAVI-L и у девушек — от 3,6 до 7,3 по CAVI-R и от 4,2 до 7,6 по CAVI-L. В соответствии с установками экспертов [9] представленная интервальная система анализа особенностей распределения лиц по показателю СЖ в молодежной выборке, однородной по полу и возрасту, использована нами как своеобразный диагностический инструмент для выявления сосудистого фенотипа среди ЛМВ. В соответствии с результатами представленного терцильного анализа к группе СС риска по причине наличия синдрома EVA отнесены юноши с CAVI-R $\geq 6,1$ и/или с CAVI-L $\geq 6,2$, а девушки с CAVI-R $\geq 5,9$ и/или CAVI-L $\geq 6,2$. Считаем, что из всех прочих вариантов интервального анализа терцильный вариант наиболее соответствует нуждам молодежных скрининговых мероприятий, так как верхняя из трех групп распределения выборки охватывает максимально возможное число молодых людей для включения в группу риска с целью последующего вовлечения в проведение ранних превентивных вмешательств.

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что среди молодых лиц с офисными нормотензивными показателями АД, так и с офисной АГ/ВНАД фенотип EVA встречался почти так же часто, как фенотипы обычного и благоприятного сосудистого старения. Это касалось как юношей, так и девушек примерно в равной степени. А также это относилось как к левой, так и к правой стороне определения CAVI. Хотя значимых различий между представленностью сосудистых фенотипов не выявлено, заметны некоторые особенности их соотношения в рамках разных уровней АД. Так, среди молодых людей с нормальным уровнем АД несколько чаще встречался фенотип раннего старения, чем благоприятный и обычный сосудистые фенотипы. Такая тенденция отмечена как у юношей, так и у девушек со стороны и правых, и левых конечностей. Вместе с тем среди большинства ЛМВ с признаками АГ/ВНАД отмечалась в целом обратная тенденция — среди них фенотип благоприятного (здорового) старения

фиксировался чаще, чем фенотип EVA. Лишь по левой стороне у юношей их количество в крайних CAVI-терцильных группах одинаковое. Эти данные указывают на целесообразность использования ангиологического скрининга с целью выявления фенотипов сосудистого старения в рамках профилактических мероприятий среди молодых людей независимо от уровня их исходного офисного АД.

Для подтверждения корректности выявленных тенденций мы провели анализ встречаемости основных ФР и внешних стигм дизэмбриогенеза во всех представленных выше группах (табл. 3, 4). Оказалось, что среди нормотензивных юношей по мере увеличения СЖ имеет место незначимое уменьшение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и коэффициента атерогенности. Уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) незначимо увеличивались. Различия по этим показателям в крайних группах не достигали существенного значения. Иными словами, у данного контингента не выявлена связь степени жесткости сосудов и уровня ОХС, ТГ и ЛПНП. Также не продемонстрировано ассоциации глюкозы с показателем CAVI. Молодых людей с такими факторами риска, как курение и отягощенная наследственность, оказалось достаточно мало, и они распределились по представленным группам довольно равномерно, как и носители ОХИ. Только показатели массы тела и ИМТ характеризовались достаточно четкой ассоциацией с СЖ ($p = 0,000$ для CAVI-R и для CAVI-L), но в сторону, противоположную от ожидаемой. По окружности талии эта тенденция несколько менее выраженная. По мере нарастания показателя CAVI понижение абсолютных значений этих антропометрических параметров выявлено в сочетании с уменьшением встречаемости случаев избыточной МТ и ожирения. А вот со стороны ДСТ отмечена обратная тенденция — ее носители представлены лишь в средней и верхней терцильных группах, причем в последней они явно доминировали. Среди юношей с повышенным АД описанные тенденции по отсутствию значимых ассоциаций между СЖ и показателями липидного статуса в целом сохранялись. Для этой категории юношей различия в крайних CAVI-терцильных группах по массе тела ($p = 0,010$) и индексу МТ ($p = 0,001$) оказались статистически значимыми для показателей, соотносимых с CAVI-L.

У девушек с нормотонией, в отличие от нормотензивных юношей, по мере увеличения СЖ отмечалось значимое повышение уровней ОХС и фиксировалось значимое увеличение частоты случаев ДСТ. В отношении массы тела, индекса МТ, а также случаев избыточной МТ при росте показателя СЖ

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА САВИ-ТЕРЦИЛЬНЫХ ГРУПП,
СФОРМИРОВАННЫХ СРЕДИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
(n = 250)**

САВИ-терцильные группы	САВИ-R			САВИ-L		
	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль
Юноши n = 88						
Число обследованных	33	29	26	31	30	27
Значения САВИ в терцильных группах	3,2–5,4	5,4–6,0	6,1–7,7	4,0–5,5	5,6–6,2	6,2–7,9
Девушки n = 162						
Число обследованных	60	52	50	59	52	51
Значения САВИ в терцильных группах	3,6–5,3	5,3–5,9	5,9–7,3	4,2–5,7	5,7–6,2	6,2–7,6

Примечание: САВИ-R (right-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа; САВИ-L (left-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева; n — число обследованных в группе.

Таблица 2

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СОСУДИСТЫХ ФЕНОТИПОВ
У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ УРОВНЯ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

1-й терциль 3,2–5,4	2-й терциль 5,4–6,0	3-й терциль 6,1–7,7	р-значение	1-й терциль 4,0–5,5	2-й терциль 5,6–6,2	3-й терциль 6,2–7,9	р-значение
Юноши с нормотензией, абс (%)							
САВИ-R n = 43				САВИ-L n = 41			
15 (34,91)	12 (25,62)	16 (39,51)	0,342	14 (34,14)	12 (29,33)	15 (36,62)	0,657
Юноши с АГ/ВНАД, абс (%)							
САВИ-R n = 45				САВИ-L n = 47			
14 (31,12)	18 (40,04)	13 (28,92)	0,453	15 (31,92)	17 (36,22)	15 (31,93)	0,785
1-й терциль 3,6–5,3	2-й терциль 5,3–5,9	3-й терциль 5,9–7,3		1-й терциль 4,2–5,7	2-й терциль 5,7–6,2	3-й терциль 6,2–7,6	
Девушки с нормотензией, абс (%)							
САВИ-R n = 129				САВИ-L n = 135			
41 (31,81)	42 (32,42)	46 (35,82)	0,721	43 (31,82)	45 (33,41)	47 (34,84)	0,852
Девушки с АГ/ВНАД, абс (%)							
САВИ-R n = 33				САВИ-L n = 27			
13 (39,44)	12 (36,43)	8 (24,22)	0,331	11 (40,73)	9 (33,42)	7 (25,91)	0,348

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ВНАД — высокое нормальное артериальное давление; САВИ-R (right-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа; САВИ-L (left-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева; n — число обследованных в группе.

Таблица 3

**ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА У ЮНОШЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ СОСУДИСТЫМИ ФЕНОТИПАМИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	1-й терциль						2-й терциль						3-й терциль						P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃																
	3,2-5,4		5,4-6,0		6,1-7,7		175 ± 2,3		176,4 ± 1,2		177,3 ± 2,1		178,1 ± 1,8		177,9 ± 1,4		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃														
Нормотония																																			
CAVI-R n = 43												CAVI-L n = 41																							
Рост, см	179,6 ± 1,5		175 ± 2,3		176,4 ± 1,2		175 ± 2,3		176,4 ± 1,2		177,3 ± 2,1		178,1 ± 1,8		177,9 ± 1,4		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,884 P ₂₋₃ = 0,482 P ₁₋₃ = 0,817														
Масса тела, кг	85,2 ± 3,3		70,4 ± 2,2		66,9 ± 2,2		70,4 ± 2,2		66,9 ± 2,2		82,4 ± 3,1		69,7 ± 2,7		66,2 ± 2,3		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,001 P ₂₋₃ = 0,899 P ₁₋₃ = 0,000														
ИМТ, кг/м ²	26,4 ± 0,9		23,1 ± 0,8		21,5 ± 0,7		23,1 ± 0,8		21,5 ± 0,7		26,2 ± 0,8		21,98 ± 0,7		20,94 ± 0,7		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,000 P ₂₋₃ = 0,932 P ₁₋₃ = 0,000														
ОГ, см	85,4 ± 2,4		81,1 ± 2,0		83,2 ± 2,3		81,1 ± 2,0		83,2 ± 2,3		87,3 ± 2,7		82,4 ± 1,9		78,1 ± 1,1		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,242 P ₂₋₃ = 0,998 P ₁₋₃ = 0,007														
ОХС, ммоль/л	3,7 ± 0,2		3,7 ± 0,3		3,4 ± 0,2		3,7 ± 0,3		3,4 ± 0,2		3,74 ± 0,2		3,65 ± 0,25		3,4 ± 0,2		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,942 P ₂₋₃ = 0,354 P ₁₋₃ = 0,289														
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 ± 0,05		0,98 ± 0,08		1,11 ± 0,07		0,98 ± 0,08		1,11 ± 0,07		0,94 ± 0,07		1,003 ± 0,06		1,05 ± 0,05		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,628 P ₂₋₃ = 0,131 P ₁₋₃ = 0,236														
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,2		1,07 ± 0,2		0,97 ± 0,2		1,07 ± 0,2		0,97 ± 0,2		1,175 ± 0,2		1,021 ± 0,2		0,98 ± 0,2		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,414 P ₂₋₃ = 0,757 P ₁₋₃ = 0,492														
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,17 ± 0,2		2,26 ± 0,2		1,9 ± 0,2		2,26 ± 0,2		1,9 ± 0,2		2,27 ± 0,2		2,18 ± 0,2		1,99 ± 0,23		5,6-6,2		6,2-7,9		P ₁₋₂ = 0,867 P ₂₋₃ = 0,278 P ₁₋₃ = 0,372														

Продолжение таблицы 3

Показатель	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃
	3,2-5,4	5,4-6,0	6,1-7,7		4,0-5,5	5,6-6,2	6,2-7,9	
КА	4,11 ± 0,3	3,66 ± 0,4	3,38 ± 0,3	P ₁₋₂ = 0,404 P ₂₋₃ = 0,575 P ₁₋₃ = 0,097	3,92 ± 0,3	3,54 ± 0,4	3,46 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,474 P ₂₋₃ = 0,472 P ₁₋₃ = 0,239
Глюкоза, ммоль/л	5,01 ± 0,2	4,73 ± 0,2	5,2 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,356 P ₂₋₃ = 0,065 P ₁₋₃ = 0,501	4,91 ± 0,2	4,72 ± 0,2	5,01 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,704 P ₂₋₃ = 0,158 P ₁₋₃ = 0,684
Курение, n (%)	3 (6,9)	2 (4,7)	3 (6,9)	P ₁₋₂ = 0,342 P ₂₋₃ = 0,434 P ₁₋₃ = 0,754	2 (4,9)	2 (4,9)	3 (7,3)	P ₁₋₂ = 0,438 P ₂₋₃ = 0,405 P ₁₋₃ = 0,638
ОН, n (%)	3 (6,9)	5 (11,6)	4 (9,3)	P ₁₋₂ = 0,165 P ₂₋₃ = 0,189 P ₁₋₃ = 0,432	3 (7,3)	4 (9,8)	3 (7,3)	P ₁₋₂ = 0,256 P ₂₋₃ = 0,226 P ₁₋₃ = 0,774
ОХИ, n (%)	3 (6,9)	4 (9,3)	3 (6,9)	P ₁₋₂ = 0,289 P ₂₋₃ = 0,201 P ₁₋₃ = 0,781	2 (4,9)	3 (7,3)	4 (9,8)	P ₁₋₂ = 0,251 P ₂₋₃ = 0,452 P ₁₋₃ = 0,431
Избыточная МТ, n (%)	14 (32,6)	3 (6,9)	3 (6,9)	P ₁₋₂ = 0,000 P ₂₋₃ = 0,357 P ₁₋₃ = 0,007	12 (29,3)	4 (9,8)	3 (7,3)	P ₁₋₂ = 0,003 P ₂₋₃ = 0,226 P ₁₋₃ = 0,009
ДСТ, n (%)	0 (0)	2 (4,7)	8 (18,6)	P ₂₋₃ = 0,028	0 (0)	2 (4,9)	7 (17,1)	P ₂₋₃ = 0,043
АГ/ВНАД								
	CAVI-R n = 45				CAVI-L n = 47			
Рост, см	180,6 ± 2,2	177,9 ± 1,6	180,8 ± 1,6	P ₁₋₂ = 0,210 P ₂₋₃ = 0,097 P ₁₋₃ = 0,943	180,1 ± 1,9	178,1 ± 1,6	178,9 ± 1,8	P ₁₋₂ = 0,615 P ₂₋₃ = 0,391 P ₁₋₃ = 0,652
Масса тела, кг	85,9 ± 2,7	79,2 ± 3,5	76,8 ± 4,4	P ₁₋₂ = 0,170 P ₂₋₃ = 0,370 P ₁₋₃ = 0,093	87,7 ± 2,6	81,35 ± 3,86	75,7 ± 3,4	P ₁₋₂ = 0,396 P ₂₋₃ = 0,266 P ₁₋₃ = 0,010

Показатель	1-й терциль 3,2–5,4	2-й терциль 5,4–6,0	3-й терциль 6,1–7,7	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃	1-й терциль 4,0–5,5	2-й терциль 5,6–6,2	3-й терциль 6,2–7,9	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃
ИМТ, кг/м ²	26,3 ± 0,5	24,4 ± 0,8	23,5 ± 1,3	P ₁₋₂ = 0,130 P ₂₋₃ = 0,513 P ₁₋₃ = 0,063	26,96 ± 0,6	25,03 ± 0,99	23,5 ± 0,7	P ₁₋₂ = 0,257 P ₂₋₃ = 0,161 P ₁₋₃ = 0,001
ОТ, см	89 ± 1,7	85,3 ± 2,4	87,5 ± 4,8	P ₁₋₂ = 0,565 P ₂₋₃ = 0,663 P ₁₋₃ = 0,767	88,8 ± 1,6	85,5 ± 3,4	88,9 ± 3,7	P ₁₋₂ = 0,226 P ₂₋₃ = 0,969 P ₁₋₃ = 0,974
ОХС, ммоль/л	3,94 ± 0,3	3,47 ± 0,2	3,69 ± 0,3	P ₁₋₂ = 0,200 P ₂₋₃ = 0,513 P ₁₋₃ = 0,546	3,645 ± 0,3	3,8 ± 0,2	3,52 ± 0,23	P ₁₋₂ = 0,990 P ₂₋₃ = 0,853 P ₁₋₃ = 0,751
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,001 ± 0,09	0,98 ± 0,07	0,93 ± 0,09	P ₁₋₂ = 0,871 P ₂₋₃ = 0,672 P ₁₋₃ = 0,607	0,92 ± 0,07	1,007 ± 0,08	0,99 ± 0,09	P ₁₋₂ = 0,654 P ₂₋₃ = 0,799 P ₁₋₃ = 0,535
ТГ, ммоль/л	1,32 ± 0,3	1,04 ± 0,2	1,47 ± 0,4	P ₁₋₂ = 0,400 P ₂₋₃ = 0,289 P ₁₋₃ = 0,781	1,32 ± 0,3	1,32 ± 0,3	1,22 ± 0,25	P ₁₋₂ = 0,954 P ₂₋₃ = 0,822 P ₁₋₃ = 0,800
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,33 ± 0,2	2,02 ± 0,18	2,05 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,292 P ₂₋₃ = 0,913 P ₁₋₃ = 0,377	2,09 ± 0,3	2,19 ± 0,2	1,94 ± 0,18	P ₁₋₂ = 0,708 P ₂₋₃ = 0,938 P ₁₋₃ = 0,654
КА	4,03 ± 0,5	3,5 ± 0,3	4,05 ± 0,5	P ₁₋₂ = 0,308 P ₂₋₃ = 0,297 P ₁₋₃ = 0,975	3,97 ± 0,5	3,98 ± 0,4	3,75 ± 0,4	P ₁₋₂ = 0,862 P ₂₋₃ = 0,539 P ₁₋₃ = 0,741
Глюкоза, ммоль/л	5,21 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,81 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,410 P ₂₋₃ = 0,747 P ₁₋₃ = 0,123	5,37 ± 0,3	4,85 ± 0,3	5,11 ± 0,15	P ₁₋₂ = 0,144 P ₂₋₃ = 0,623 P ₁₋₃ = 0,415
Курение, n (%)	5 (11,1)	2 (4,4)	3 (6,7)	P ₁₋₂ = 0,070 P ₂₋₃ = 0,239 P ₁₋₃ = 0,565	4 (8,5)	3 (6,4)	4 (8,5)	P ₁₋₂ = 0,279 P ₂₋₃ = 0,159 P ₁₋₃ = 0,802
ОН, n (%)	5 (11,1)	7 (15,6)	7 (15,6)	P ₁₋₂ = 0,320 P ₂₋₃ = 0,326 P ₁₋₃ = 0,765	5 (10,6)	8 (17,0)	7 (14,9)	P ₁₋₂ = 0,213 P ₂₋₃ = 0,256 P ₁₋₃ = 0,511

Показатель	1-й терциль			2-й терциль			3-й терциль			P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃		
	3,2–5,4	5,4–6,0	6,1–7,7	3,2–5,4	5,4–6,0	6,1–7,7	3,2–5,4	5,4–6,0	6,1–7,7	3,2–5,4	5,4–6,0	6,1–7,7
ОХИ, n (%)	6 (13,3)	8 (17,8)	7 (15,6)	6 (12,8)	6 (12,8)	9 (19,1)	7 (14,9)	7 (14,9)	4 (8,5)	3 (6,4)	P ₁₋₂ = 0,271 P ₂₋₃ = 0,359 P ₁₋₃ = 0,414	
Избыточная МТ, n (%)	14 (31,1)	6 (13,3)	4 (8,8)	14 (29,8)	14 (29,8)	7 (14,9)	7 (14,9)	4 (8,5)	4 (8,5)	3 (6,4)	P ₁₋₂ = 0,002 P ₂₋₃ = 0,361 P ₁₋₃ = 0,008	
ДСТ, n (%)	0 (0)	2 (4,4)	3 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	1 (2,1)	3 (6,4)	3 (6,4)	3 (6,4)	P ₂₋₃ = 0,067	

Примечание: САVI-R (right-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-подколенный сосудистый индекс справа; САVI-L (left-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-подколенный сосудистый индекс слева; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; ОН — отягощенная наследственность; ОХИ — очаги хронических заболеваний; МТ — масса тела; ДСТ — дисплазия соединительной ткани; АГ — артериальная гипертензия; ВНАД — высокое нормальное артериальное давление; n — число обследованных в группе.

выявлена сходная с нормотензивными юношами динамика, однако она гораздо менее выраженная. При этом больше половины носительниц ДСТ также представлены в верхней терцильной группе, что сходно с описанной картиной у юношей. Среди девушек с повышенным АД, как среди юношей с аналогичным давлением, от первой к третьей группе выявлялось снижение уровней атерогенных фракций, однако со стороны ОХС и ЛПНП это снижение вполне значимо. Уровень ТГ уменьшался незначительно. Для ЛПВП и глюкозы четких ассоциаций с СЖ не показано. Относительно САVI-L показатели массы тела, индекса МТ и окружности талии, в отличие от САVI-R, у этих девушек продемонстрировали изменения, аналогичные юношам. Большая часть случаев с избыточной МТ представлена в средней и нижней терцильных группах. А носительницы ДСТ среди девушек с повышенным АД выявлены лишь в среднем и верхнем САVI-терцилях, причем они доминировали в последней группе, как у юношей, но различия между терцилями при этом оказались незначимыми.

Иными словами, по результатам проведенного анализа встречаемости ФР нельзя сказать, что среди молодежи большинство таких факторов чаще отмечалось среди носителей синдрома EVA и реже — среди обладателей здорового сосудистого старения. Но при этом такое заключение вполне можно сделать в отношении встречаемости случаев ДСТ, особенно в отношении молодых нормотензивных лиц.

Обсуждение

Представленные выше данные указывают на тот факт, что у молодых носителей повышенного офисного АД в возрасте от 18 до 25 лет могут встречаться различные васкулярные фенотипы — от благоприятного до преждевременного сосудистого старения. То есть молодежная группа СС риска, сформированная в процессе общепринятой диспансеризации лишь по факту выявления повышенного офисного АД, на самом деле весьма неоднородна по своему сосудистому статусу, определяемому по показателю жесткости артериальной стенки. Достаточно убедительные объяснения этому можно найти в источниках современной литературы с позиций различных вариантов АГ, верифицируемых с помощью суточного мониторинга АД и оценки центрального давления. Например, показано, что при гипертензии «белого халата» СЖ не претерпевает особых изменений [32]. То есть молодые лица с таким вариантом гипертензии в нашем исследовании могли соотноситься со вторым, а может быть, и с первым САVI-терцилем, которые ассоциированы с обычным и благоприятным сосудистым старением. Профес-

**ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА У ДЕВУШЕК С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ
С УЧЕТОМ УРОВНЯ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	1-й терциль 3,6–5,3			2-й терциль 5,3–5,9			3-й терциль 5,9–7,3			Р ₁₋₂ Р ₂₋₃ Р ₁₋₃			1-й терциль 4,2–5,7			2-й терциль 5,7–6,2			3-й терциль 6,2–7,6			Р ₁₋₂ Р ₂₋₃ Р ₁₋₃				
	САVI-R n = 129									САVI-L n = 135									Нормотония							
Рост, см	167,3 ± 0,6			166,5 ± 0,9			165,9 ± 0,7			Р ₁₋₂ = 0,672 Р ₂₋₃ = 0,397 Р ₁₋₃ = 0,151			166,1 ± 0,6			167,2 ± 0,9			165,9 ± 0,6			Р ₁₋₂ = 0,404 Р ₂₋₃ = 0,186 Р ₁₋₃ = 0,806				
Масса тела, кг	59,4 ± 1,2			57,9 ± 1,5			57,1 ± 1,2			Р ₁₋₂ = 0,207 Р ₂₋₃ = 0,323 Р ₁₋₃ = 0,179			59,4 ± 1,4			58,4 ± 1,3			57,3 ± 1,1			Р ₁₋₂ = 0,405 Р ₂₋₃ = 0,401 Р ₁₋₃ = 0,247				
ИМТ, кг/м ²	21,2 ± 0,3			20,9 ± 0,5			20,7 ± 0,4			Р ₁₋₂ = 0,178 Р ₂₋₃ = 0,544 Р ₁₋₃ = 0,327			21,6 ± 0,5			20,8 ± 0,4			20,7 ± 0,4			Р ₁₋₂ = 0,115 Р ₂₋₃ = 0,846 Р ₁₋₃ = 0,203				
ОГ, см	70,6 ± 1,4			68,9 ± 1,6			68,7 ± 1,3			Р ₁₋₂ = 0,287 Р ₂₋₃ = 0,403 Р ₁₋₃ = 0,321			70,5 ± 1,6			69,2 ± 1,5			69,9 ± 1,2			Р ₁₋₂ = 0,501 Р ₂₋₃ = 0,914 Р ₁₋₃ = 0,750				
ОХС, ммоль/л	3,9 ± 0,1			3,9 ± 0,2			4,3 ± 0,1			Р ₁₋₂ = 0,481 Р ₂₋₃ = 0,406 Р ₁₋₃ = 0,036			3,9 ± 0,1			3,9 ± 0,1			4,2 ± 0,1			Р ₁₋₂ = 0,507 Р ₂₋₃ = 0,094 Р ₁₋₃ = 0,175				
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,05			1,3 ± 0,06			1,4 ± 0,06			Р ₁₋₂ = 0,599 Р ₂₋₃ = 0,025 Р ₁₋₃ = 0,305			1,4 ± 0,1			1,3 ± 0,05			1,4 ± 0,1			Р ₁₋₂ = 0,776 Р ₂₋₃ = 0,080 Р ₁₋₃ = 0,530				
ТГ, ммоль/л	0,8 ± 0,06			0,9 ± 0,09			0,8 ± 0,09			Р ₁₋₂ = 0,538 Р ₂₋₃ = 0,910 Р ₁₋₃ = 0,865			0,97 ± 0,1			0,8 ± 0,1			0,82 ± 0,1			Р ₁₋₂ = 0,265 Р ₂₋₃ = 0,827 Р ₁₋₃ = 0,289				
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 ± 0,1			2,1 ± 0,1			2,4 ± 0,1			Р ₁₋₂ = 0,341 Р ₂₋₃ = 0,912 Р ₁₋₃ = 0,140			2,1 ± 0,1			2,23 ± 0,1			2,4 ± 0,1			Р ₁₋₂ = 0,719 Р ₂₋₃ = 0,305 Р ₁₋₃ = 0,123				

Продолжение таблицы 4

Показатель	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃
	3,6–5,3	5,3–5,9	5,9–7,3		4,2–5,7	5,7–6,2	6,2–7,6	
КА	2,9 ± 0,1	3,04 ± 0,2	3,09 ± 1,2	P ₁₋₂ = 0,683 P ₂₋₃ = 0,249 P ₁₋₃ = 0,597	3,01 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,523 P ₂₋₃ = 0,785 P ₁₋₃ = 0,761
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,09	4,9 ± 0,09	P ₁₋₂ = 0,543 P ₂₋₃ = 0,819 P ₁₋₃ = 0,533	4,97 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	P ₁₋₂ = 0,545 P ₂₋₃ = 0,561 P ₁₋₃ = 0,522
Курение, n (%)	3 (2,3)	2 (1,6)	2 (1,6)	P ₁₋₂ = 0,286 P ₂₋₃ = 0,464 P ₁₋₃ = 0,807	2 (1,5)	4 (3,0)	3 (2,2)	P ₁₋₂ = 0,332 P ₂₋₃ = 0,370 P ₁₋₃ = 0,798
ОН, n (%)	4 (3,2)	6 (4,6)	5 (3,9)	P ₁₋₂ = 0,299 P ₂₋₃ = 0,434 P ₁₋₃ = 0,954	4 (3,0)	6 (4,4)	6 (4,4)	P ₁₋₂ = 0,235 P ₂₋₃ = 0,186 P ₁₋₃ = 0,625
ОХИ, n (%)	5 (3,9)	7 (5,4)	6 (4,6)	P ₁₋₂ = 0,324 P ₂₋₃ = 0,449 P ₁₋₃ = 0,673	6 (4,4)	8 (6,0)	6 (4,4)	P ₁₋₂ = 0,249 P ₂₋₃ = 0,176 P ₁₋₃ = 0,632
Избыточная МТ, n (%)	4 (3,2)	3 (2,3)	3 (2,3)	P ₁₋₂ = 0,303 P ₂₋₃ = 0,455 P ₁₋₃ = 0,412	5 (3,7)	4 (3,0)	3 (2,2)	P ₁₋₂ = 0,359 P ₂₋₃ = 0,341 P ₁₋₃ = 0,387
ДСТ, n (%)	2 (1,6)	7 (5,4)	16 (12,4)	P ₁₋₂ = 0,045 P ₂₋₃ = 0,007 P ₁₋₃ = 0,010	3 (2,2)	7 (5,2)	17 (12,6)	P ₁₋₂ = 0,029 P ₂₋₃ = 0,094 P ₁₋₃ = 0,014
АГ/ВНАД								
CAVI-R n = 33			CAVI-L n = 27					
Рост, см	167 ± 1,6	167,8 ± 2,2	167,6 ± 1,3	P ₁₋₂ = 0,608 P ₂₋₃ = 0,795 P ₁₋₃ = 0,761	170,4 ± 1,5	166,6 ± 2,9	167,1 ± 1,6	P ₁₋₂ = 0,528 P ₂₋₃ = 0,867 P ₁₋₃ = 0,150
Масса тела, кг	68,7 ± 4,9	62,6 ± 3,6	69,8 ± 4,9	P ₁₋₂ = 0,213 P ₂₋₃ = 0,336 P ₁₋₃ = 0,881	72,2 ± 5,2	66,6 ± 5,8	61,1 ± 5,1	P ₁₋₂ = 0,445 P ₂₋₃ = 0,677 P ₁₋₃ = 0,146

Показатель	1-й терциль 3,6–5,3	2-й терциль 5,3–5,9	3-й терциль 5,9–7,3	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃	1-й терциль 4,2–5,7	2-й терциль 5,7–6,2	3-й терциль 6,2–7,6	P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃
ИМТ, кг/м ²	24,9 ± 1,7	22,1 ± 0,9	24,8 ± 1,5	P ₁₋₂ = 0,144 P ₂₋₃ = 0,267 P ₁₋₃ = 0,928	25,3 ± 1,8	23,6 ± 1,4	21,96 ± 1,9	P ₁₋₂ = 0,369 P ₂₋₃ = 0,440 P ₁₋₃ = 0,226
ОГ, см	73,7 ± 3,5	70,3 ± 2,9	74,5 ± 2,7	P ₁₋₂ = 0,603 P ₂₋₃ = 0,470 P ₁₋₃ = 0,856	73,4 ± 2,4	72 ± 4,4	67 ± 3,3	P ₁₋₂ = 0,248 P ₂₋₃ = 0,173 P ₁₋₃ = 0,155
ОХС, ммоль/л	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,3	3,3 ± 0,4	P ₁₋₂ = 0,649 P ₂₋₃ = 0,033 P ₁₋₃ = 0,084	4,4 ± 0,4	4,29 ± 0,1	3,76 ± 0,3	P ₁₋₂ = 0,879 P ₂₋₃ = 0,003 P ₁₋₃ = 0,254
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,09	1,3 ± 0,3	P ₁₋₂ = 0,688 P ₂₋₃ = 0,185 P ₁₋₃ = 0,894	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,795 P ₂₋₃ = 0,063 P ₁₋₃ = 0,873
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,2	0,72 ± 0,05	0,9 ± 0,2	P ₁₋₂ = 0,135 P ₂₋₃ = 0,954 P ₁₋₃ = 0,319	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	P ₁₋₂ = 0,713 P ₂₋₃ = 0,584 P ₁₋₃ = 0,880
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,3	1,7 ± 0,1	P ₁₋₂ = 0,990 P ₂₋₃ = 0,055 P ₁₋₃ = 0,014	2,7 ± 0,4	2,5 ± 0,2	2,1 ± 0,3	P ₁₋₂ = 0,557 P ₂₋₃ = 0,037 P ₁₋₃ = 0,230
КА	3,7 ± 0,6	3,01 ± 0,3	2,9 ± 0,5	P ₁₋₂ = 0,408 P ₂₋₃ = 0,349 P ₁₋₃ = 0,286	3,8 ± 0,7	3,28 ± 0,4	3,15 ± 0,3	P ₁₋₂ = 0,888 P ₂₋₃ = 0,344 P ₁₋₃ = 0,403
Глюкоза, ммоль/л	5,1 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,2 ± 0,06	P ₁₋₂ = 0,132 P ₂₋₃ = 0,247 P ₁₋₃ = 0,585	5,1 ± 0,3	5,6 ± 0,2	4,8 ± 0,3	P ₁₋₂ = 0,046 P ₂₋₃ = 0,240 P ₁₋₃ = 0,558
Курение, n (%)	2 (6,1)	1 (3,0)	1 (3,0)	P ₁₋₂ = 0,210 P ₂₋₃ = 0,339 P ₁₋₃ = 0,522	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (3,7)	P ₁₋₂ = 0,201 P ₂₋₃ = 0,446 P ₁₋₃ = 0,911
ОН, n (%)	2 (6,1)	3 (9,1)	3 (9,1)	P ₁₋₂ = 0,405 P ₂₋₃ = 0,211 P ₁₋₃ = 0,754	1 (3,7)	3 (11,1)	2 (7,4)	P ₁₋₂ = 0,086 P ₂₋₃ = 0,291 P ₁₋₃ = 0,477

Показатель	1-й терциль 3,6–5,3			2-й терциль 5,3–5,9			3-й терциль 5,9–7,3			P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃			1-й терциль 4,2–5,7			2-й терциль 5,7–6,2			3-й терциль 6,2–7,6			P ₁₋₂ P ₂₋₃ P ₁₋₃		
	ОХИ, n (%)	3 (9,1)			4 (12,1)			3 (9,1)			P ₁₋₂ = 0,452 P ₂₋₃ = 0,329 P ₁₋₃ = 0,554			2 (7,4)			4 (14,8)			3 (11,1)			P ₁₋₂ = 0,104 P ₂₋₃ = 0,182 P ₁₋₃ = 0,342	
Избыточная МТ, n (%)	7 (21,2)			3 (9,1)			2 (6,1)			P ₁₋₂ = 0,022 P ₂₋₃ = 0,418 P ₁₋₃ = 0,011			5 (18,5)			3 (11,1)			2 (7,4)			P ₁₋₂ = 0,339 P ₂₋₃ = 0,291 P ₁₋₃ = 0,016		
ДСТ, n (%)	0 (0)			1 (3,0)			2 (6,1)			P ₂₋₃ = 0,126			0 (0)			1 (3,7)			2 (7,4)			P ₂₋₃ = 0,079		

Примечание: САVI-R (right-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-подкожный сосудистый индекс справа; САVI-L (left-side cardio-ankle vascular index) — сердечно-подкожный сосудистый индекс слева; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; ОН — отягощенная наследственность; ОХИ — очаги хронических заболеваний; МТ — масса тела; ДСТ — дисплазия соединительной ткани; АГ — артериальная гипертензия; ВНАД — высокое нормальное артериальное давление; n — число обследованных в группе.

сором Ж. Д. Кобалавой с соавторами (2010) также описаны изменения сосудистой ригидности в сторону ее повышения у молодых людей при наличии стойкой АГ, подтвержденной данными суточного мониторинга АД [33]. Группы обследованных соответствовали, как и наши пациенты, возрасту от 18 до 25 лет. Однако это исследование основано на использовании оценки СРПВ, которая, в отличие от САVI, зависит от уровня текущего АД. В нескольких разработках продемонстрирована роль оценки давления в аорте для объективной интерпретации показателей СЖ [34, 35]. Например, при наличии так называемой ложной АГ, которая характеризуется изолированным повышением давления на плечевой артерии при нормальном давлении в аорте, также не обнаружено признаков сосудистого ремоделирования [36]. Возможно, среди выявленных нами молодых гипертензивных лиц, попавших в средний и даже нижний САVI-терциль, также были индивидуумы с таким вариантом повышения АД.

Требует осмысления наличие у молодежи частой ассоциации случаев избыточной МТ и ожирения с носительством фенотипов обычного и даже благоприятного сосудистого старения. Причем такая связь наблюдалась независимо от уровня АД. Эти результаты противоречат данным, полученным на традиционном кардиологическом контингенте зрелого и преклонного возраста, на котором неоднократно было показано негативное влияние этого ФР на сосудистый статус в отношении однозначного повышения артериальной ригидности [37, 38]. Вместе с тем наши данные полностью совпадают с результатами исследований, проведенных на детском и подростковом контингентах [39, 40]. Эти результаты свидетельствуют о снижении СЖ у полных детей и подростков по сравнению с их нормовесными сверстниками. Авторы склонны объяснять свои данные для этого возрастного периода с позиций лучшей адаптации сосудистой системы к регулярной повышенной физической нагрузке, в роли которой выступает избыточная МТ. При этом исследователи подчеркивают временные рамки такого, на первый взгляд, благополучного состояния с последующим, более ранним по сравнению с нормовесными сверстниками, развитием явной СС патологии. Этот период принято называть «медовым месяцем» в течении кардиоваскулярных заболеваний у полных молодых пациентов. Поэтому крайне важен вопрос о его своевременном выявлении, что возможно лишь в рамках налаженной системы молодежного ангиологического скрининга.

Заслуживают также внимания наши данные о наличии различных фенотипов сосудистого старения у молодых людей с офисными нормальными значе-

ниями АГ. Присутствие среди них случаев повышенной СЖ, видимо, следует объяснять возможностью развития маскированной АГ, которая характеризуется повышением АД вне медицинского учреждения, включая ночное время [41, 38]. По данным современных авторов, ее распространенность колеблется от 10% до 47% [42, 43]. Не исключено также наличие так называемой центральной АГ с повышением давления изолированно на уровне аорты, о возможности выявления которой у молодого контингента мы сообщали ранее [44]. О развитии такой своеобразной скрытой гипертензии у молодежи высказывались и другие авторы [45, 42]. Но, кроме этой возможной причины сосудистого ремоделирования, следует принимать во внимание зафиксированное нами частое присутствие ДСТ у молодых людей из верхней терцильной группы, характеризующей наличие повышенной СЖ. Как показал проводимый нами в ходе скрининга фенотипический анализ, у указанных лиц присутствовал целый набор внешних диспластико-ассоциированных маркеров, что позволило диагностировать у них наличие ДСТ в соответствии с современными рекомендациями экспертов [30, 31]. Эти наши данные совпали с результатами исследований А. А. Семенкина с соавторами (2013), которые с помощью определения СРПВ показали наличие более высокой СЖ у лиц 18–50 лет с признаками ДСТ по сравнению с контрольной группой без дисплазии [46, 47]. Примечательно также, что среди лиц, попавших в средний и верхний САVI-терцили, выявлены носители избыточной МТ, что противоречит концепции вышеописанного «медового месяца» на ранних этапах течения СС патологии [39, 40]. Возможно, это те представители группы полных молодых людей, у которых этот период относительного сосудистого благополучия по тем или иным причинам закончился раньше или вообще не наступал.

Иными словами, представленные данные указывают на необходимость проведения дальнейших молодежных исследований в рамках массовых скрининговых мероприятий среди организованных коллективов учащейся молодежи [48, 49]. Только тогда будет возможно получение сведений, позволяющих приблизиться к разрешению давнишнего спора о «яйце и курице» относительно АГ и сосудистого ремоделирования как первичного и вторичного события на ранних этапах развития основных СС заболеваний.

Выводы

Среди молодых носителей офисных АГ/ВНАД фенотип EVA встречается почти так же часто, как фенотипы обычного и благоприятного сосудисто-

го старения. Эти данные следует учитывать при формировании молодежных групп СС риска при выявлении повышенного АД в процессе профилактических мероприятий среди этого контингента.

Сходная картина по представленности сосудистых фенотипов наблюдается и у молодых лиц с нормотензией. Это обстоятельство указывает на целесообразность проведения среди них ангиологического скрининга для своевременной оценки реального СС риска при наличии нормального офисного АД.

По данным интервального САVI-терцильного анализа, у молодых людей с офисным нормальным и повышенным АД наиболее значимые ассоциации между СЖ и ФР регистрируются со стороны массы тела и индекса МТ — по мере повышения артериальной ригидности отмечается снижение указанных показателей.

Среди ЛМВ случаи дисплазии соединительной ткани в подавляющем большинстве регистрируются среди носителей выраженного сосудистого ремоделирования. Это особенно касается лиц с нормальным уровнем АД и относится в одинаковой степени как к юношам, так и девушкам.

Представленные выше данные полезно использовать для оптимизации системы молодежной диспансеризации с целью осуществления более дифференцированного формирования групп СС риска с учетом оценки фенотипа сосудистого старения. Такой подход будет способствовать дальнейшему применению более индивидуализированных программ превентивных вмешательств, нацеленных не только на борьбу с традиционными ФР, но и на коррекцию сосудистого ремоделирования с учетом выявленных угроз СС здоровью среди молодежи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
2. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505–511. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
3. Gielen S, Backer GDe, Piepoli M, Albus C, Astin F, Benlian P et al. The ESC Textbook of preventive cardiology. Oxford: University Press. 2016. p. 616 ISBN: 9780198795049.
4. Бурко Н. В., Авдеева И. В., Олейников В. Э., Бойцов С. А. Концепция раннего сосудистого старения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(5):742–

749. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749 [Burko NV, Avdeeva IV, Oleynikov VE, Boytsov S.A. The concept of early vascular aging. *Rat Pharmacother Cardiol.* 2019;15(5):742–749. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749. In Russian].
5. Неудахин Е. В., Морено И. Г. К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей. *Российский медицинский журнал.* 2018;26(9):62–68. [Neudakhin EV, Moreno IG. On the pathogenesis of atherosclerosis and correction of atherogenic disorders in children. *Russian Medical Journal.* 2018;26(9):62–68. In Russian].
6. Хоффман Дж. Атеросклероз. *Детская кардиология.* Пер. с англ. М.: Практика, 2006. С. 467–475. [Khoffman Dzh. Atherosclerosis. *Pediatric Cardiology.* Transl. from English. M.: Praktika, 2006. P. 467–475. In Russian].
7. Nilsson P. Early vascular ageing — a concept in development. *Eur Endocrinology.* 2015;11(1):26–31. doi:10.17925/EE.2015.11.01.26
8. Botto F, Obregon S, Rubinstein F, Scuteri A, Nilsson P, Kotliar C. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study. *J Hum Hypertens.* 2018;32(3):219–227. doi:10.1038/s41371-018-0038-1
9. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha P, Lacolley C, Nilsson P. Concept of extremes in vascular aging from early vascular aging to supernormal vascular aging. *Hypertension.* 2019;74(2):218–228. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119
10. Suzuki K. Implications of CAVI in health checkup. *CAVI Now & Future. The Best Solution.* 2015;(4):18–25.
11. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, Witteman JCM, Wilkinson I, Cockcroft J. Reference values for carotid-femoral pulse wave velocity in the reference values for arterial stiffness' collaboration database. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338–2350. URL: https://www.researchgate.net/publication/303074010_Reference_values_for_carotid-femoral_pulse_wave_velocity_in_the_reference_values_for_arterial_stiffness'_collaboration_database
12. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens.* 2018;36(12):2340–2349. doi:10.1097/HJH.0000000000001824
13. Teemu JN, Bindu K, Gary FM, Ramachandran SV. Relative contributions of pulse pressure and arterial stiffnessto cardiovascular disease. *The Framingham Heart Study.* *Hypertension.* 2019;73(3):712–717. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12289
14. Ротарь О. П., Алиева А. С., Бояринова М. А., Толкунова К. М., Конради А. О. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? *Кардиология.* 2019;59(2):45–53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229 [Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, Tolkunova KM, Konradi AO. Vascular age concept: which approach is preferable in clinical practice? *Cardiology.* 2019;59(2):45–53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229. In Russian].
15. Chen W, Li S, Fernandez C, Sun D, Lai CC, Zhang T et al. Temporal relationship between elevated blood pressure and arterial stiffening among middle-aged black and white adults: The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183:599–608. doi:10.1093/aje/kwv274
16. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension.* 2009;54(6):1328–1336. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653
17. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension.* 2014;64(2):210–214. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449
18. Mitchell G, Powell J. Arteriosclerosis. A primer for “in focus” reviews on arterial stiffness. *Arterioscler Thromb, Vasc Biol.* 2020;40(5):1025–1027. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314208
19. Евсевьева М. Е., Мириджанян Э. М., Бабунц И. В., Первушин Ю. В. Особенности липидного спектра крови и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;4(6–2):77–81. [Evseyeva ME, Miridzhanyan EM, Babunts IV, Pervushin YV. Blood lipid profile and cardiovascular disease in family history among young people with various health status. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005;4(6–2):77–81. In Russian].
20. Евсевьева М. Е., Кумукова З. В. Особенности психологического статуса у лиц молодого возраста с признаками артериальной гипертензии. *Российский психиатрический журнал.* 2007;3:53–57. [Evseyeva ME, Kumukova ZV. Features of psychological status in young people with signs of arterial hypertension. *Rossiiskiy Psikhiatricheskii Vestnik = Russian Psychiatric Journal.* 2007;3:53–57. In Russian].
21. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4–19. [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. The agreed opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4–19. In Russian].
22. Rogoza AN, Konradi AO, Orlov AV, Soldatenkova NA, Rotar OP, Alieva AS et al. Early vascular aging: prevalence in Russian population according to different assessment methods. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche.* 2019;178(6):380–385.
23. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(12):143–228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.2018 [ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):143–228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228. In Russian].
24. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации), Санкт-Петербург, 2017. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenije_klin_rek_proekt.pdf [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines), St. Petersburg, 2017. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenije_klin_rek_proekt.pdf. In Russian].
25. Golubnitschaja O. Flammer Syndrome in the Global Context — The “U-Shape” of Health Risks. In: *Flammer Syndrome: From Phenotype to Associated Pathologies, Prediction, Prevention and Personalisation. Series: Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine.* 2019;11:1–8. Series Editor: O. Golubnitschaja. Springer Nature Switzerland AG. 2019; 375 p.
26. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):944–953. doi:10.1016/S2213-8587(18)30288-2
27. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;380(2):171–176.
28. Qanitha A, Ajm de Mol B, Pabitte DR, Mappangara I, Van der Graaf Y, Dalmeijer GW et al. Infections in early life and premature acute coronary syndrome: a case-control Study. *Eur J Prev Card.* 2016;23(15):1640–1648.

29. Dratva J, Caviezel S, Schaffner E, Bettschart R, Kuenzli N, Schindler C et al. Infectious diseases are associated with carotid intima media thickness in adolescence. *Atherosclerosis*. 2015; 243(2):609–615.
30. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций РНМОТ). *Терапия*. 2019;33(7):9–42. [Undifferentiated connective tissue dysplasia (draft clinical recommendations of RNMOT). *Therapy*. 2019;33(7): 9–42. In Russian].
31. Нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(1):1–32. [Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (I revision). *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(1):1–32. In Russian].
32. Mancia G, Grassi G, Parati G, Zanchetti A. White coat hypertension: an unresolved diagnostic and therapeutic problem. *Sprink Int Publish*. 2015. 147 p. doi:10.1007/978-3-319-07410-8
33. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Кобзев Р. Ю. Характеристики центральной пульсовой волны у молодых мужчин с разными фенотипами артериального давления. *Кардиология*. 2010;50(2):36–40. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Kobzev RYu. Characteristics of central pulse wave in young men with various phenotypes of arterial pressure. *Kardiologiya = Cardiology*. 2010;50(2):36–40. In Russian].
34. Иваненко В. В., Ротарь О. П., Конради А. О. Взаимосвязь показателей жесткости сосудов и центрального давления с поражением органов-мишеней. *Сердечная недостаточность*. 2012;13(2):101–104. [Ivanenko VV, Rotar OP, Konradi AO. Interrelation of vascular stiffness indices and central blood pressure with lesions of target organs. *Heart Failure Society*. 2012;13(2):101–104. In Russian].
35. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Ахметов Р. Е. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(2):126–133. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Akhmetov RE. Arterial rigidity and central pressure: novel aspects of pathophysiology and therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(2):126–133. In Russian].
36. Милагин В. А., Милагина И. В., Абраменкова Н. Ю., Отрохова Е. В., Грекова М. В., Коптева В. В. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Монография. Смоленск. 2012. 224 с. [Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NYu, Otrokhova EV, Grekova MV, Kopteva VV et al. Non-invasive methods of investigation of the main vessels. *Monograph*. Smolensk. 2012. 224 p. In Russian].
37. Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Агальцов М. В., Кругликова А. С. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):244–252. [Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Agaltsov MV, Kruglikova AS et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 2. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):244–252. In Russian].
38. Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaia EV, Kolesova EP, Erina AM, Solntsev VN et al. Subclinical target organ damage in subjects with different components of metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(5):421–426. doi:10.1080/10641963.2017.1384488
39. Phillips R, Alpert B, Schwingshackl A, Huang X, Blakely D, Rovnaghi CR et al. Inverse relationship between cardio-ankle vascular index and body mass index in healthy children. *J Pediatr*. 2015;167(2):361–365.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.042
40. Dangardt F, Osika W, Volkmann R, Gan LM, Friberg P. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(5):287–293. doi:10.1111/j.1475-097X.2008.00806.x
41. Smirnova MI, Gorbunov VM, Volkov DA, Koshelyaevskaya YN, Deev AD, Furman NV et al. Characteristics of patients with reproducible masked hypertension. *Eur Heart J*. 2019;40(S 1):ehz747.0407. doi:10.1093/eurheartj/ehz747.0407
42. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1112–1118. doi:10.1093/eurheartj/ehw502
43. Mallion J, Ormezzano O, Barone-Rochette G, Neuder Y, Salvat M, Baguet JP. Hypertension artérielle masquée: myrthe ou réalité. *La Presse Med*. 2008;37(6 Pt 2):1034–1037. doi:10.1016/j.lpm.2008.01.022
44. Евсеева М. Е., Коновалова Н. М., Ростовцева М. В., Слеткова Д. А., Щербакова Л. Е. Скрытая гипертензия и индекс augmentation центрального давления у юношей-студентов. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(S4–1):29–30. [Evseyeva ME, Konovalova NM, Rostovceva MV, Sletkova DA, Shcherbakova LE. Hidden hypertension and augmentation index of central pressure in male students. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(S4–1):29–30. In Russian].
45. Милагин В. А., Ковалева О. А., Пунин Д. А. Определение центрального артериального давления — перспективное направление выявления начальной стадии артериальной гипертензии. *Терапия*. 2021;7(2):39–49. doi:10.18565/therapy.2021.2.39-49 [Milyagin VA, Kovaleva OA, Punin DA. Determination of central blood pressure — a promising direction for detecting the initial stage of arterial hypertension. *Therapy*. 2021;7(2):39–49. doi:10.18565/therapy.2021.2.39-49. In Russian].
46. Семенкин А. А., Нечаева Г. И., Дрокина О. В., Махрова В. Н., Калиничева С. А., Живилова Л. А., Чиндарёва О. И. Возрастные аспекты структурно-функциональных изменений артерий у лиц с дисплазией соединительной ткани. *Архив внутренней медицины*. 2013;(3):46–50. [Semenkin AA, Nechaeva GI, Drokina OV, Makhrova VN, Kalinicheva SA, Chivilova LA, Chindareva OI. Age-related aspects of structural and functional changes in arteries in individuals with connective tissue dysplasia. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2013;(3):46–50. In Russian].
47. Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):29–34. [Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, Chivilova LA, Chenatov A. B. Undifferentiated connective tissue dysplasia as an independent predictor of structural and functional changes in arteries. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):29–34. In Russian].
48. Евсеева М. Е., Кочель В. И., Еремин М. В., Галькова И. Ю., Русиди А. В., Чудновский Е. В. и др. Скрининг ресурсов здоровья студентов и формирование внутривузовской профилактической среды: клинические, образовательные и воспитательно-педагогические аспекты. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):64–69. [Evseyeva ME, Koshel VI, Eremin MV, Galkova IYu, Rusidi AV, Chudnovsky EV et al. Students' health resources screening and formation of intrauniversity preventive environment: clinical, educational, instructional and pedagogical aspects. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of North Caucasus*. 2015;10(1):64–69. In Russian].

49. Aatola H, Koivistoinen T, Tuominen H, Juonala M, Lehtimäki T, Viikari JSA et al. Influence of child and adult elevated blood pressure on adult arterial stiffness: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Hypertension*. 2017;70(3):531–536.

Информация об авторах

Евсевьева Мария Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, руководитель университетского центра здоровья ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9579–252X, e-mail: evsevieveva@mail.ru;

Еремин Михаил Владимирович — кандидат медицинских наук, кандидат юридических наук, врач отделения оториноларингологии ГБУЗ «Краевая клиническая больница Ставропольского края», ORCID: 0000–0002–9971–8930, e-mail: eremin2013@mail.ru;

Ростовцева Мария Владимировна — соискатель кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7508–0696, e-mail: 1919513@gmail.com;

Фурсова Елена Николаевна — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8636–0987, e-mail: elenka85.08@inbox.ru;

Русиди Анжелика Васильевна — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3690–3020, e-mail: rusidi@mail.ru;

Галькова Илона Юрьевна — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3381–1710, e-mail: ilona-vmc@inbox.ru;

Кудрявцева Виктория Дмитриевна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7921–9544, e-mail: viki-194@mail.ru.

Author information

Mariya E. Evseyeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Head, Health Center, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000–0001–9579–252X, e-mail: evsevieveva@mail.ru;

Mikhail V. Eremin, MD, PhD, Otorhinolaryngology Department, Regional Clinical Hospital of Stavropol Territory, ORCID: 0000–0002–9971–8930, e-mail: eremin2013@mail.ru;

Mariya V. Rostovtseva, MD, Graduate Student, Department of Internal Diseases, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000–0002–7508–0696, e-mail: 1919513@gmail.com;

Elena N. Fursova, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000–0001–8636–0987, e-mail: elenka85.08@inbox.ru;

Anzhelika V. Rusydi, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000–0002–3690–3020, e-mail: rusidi@mail.ru;

Ilona Yu. Gal'kova, MD, Assistant, Assistant, Department of Internal Diseases, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000–0002–3381–1710, e-mail: ilona-vmc@inbox.ru;

Viktoriya D. Kudryavtseva, MD, Graduate Student, Assistant, Department of Internal Diseases, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000–0002–7921–9544, e-mail: viki-194@mail.ru.

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

Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца

В. А. Бражник^{1,2}, Л. О. Минушкина², А. С. Галявич³,
Н. Р. Хасанов³, М. А. Чичкова², Е. Д. Космачева⁴,
Д. А. Затейщиков^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

Контактная информация:

Минушкина Лариса Олеговна,
ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская
академия» Управления делами
Президента Российской Федерации,
ул. Маршала Тимошенко, д. 19,
стр. 1А, Москва, Россия, 121359.
E-mail: minuushkina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
08.05.20 и принята к печати 15.12.20.*

Резюме

Целью исследования была оценка возможной ассоциации межвизитной вариабельности артериального давления (АД) и риска неблагоприятных исходов у больных артериальной гипертензией (АГ) после эпизода острого коронарного синдрома. **Материалы и методы.** В статье проанализированы данные о 1456 больных (средний возраст $65,6 \pm 12,17$ года, 875 (60,1 %) мужчин), выписанных из стационара после эпизода острого коронарного синдрома и наблюдавшихся в течение 1 года в 4 сосудистых центрах Москвы, Астрахани, Казани и Краснодара в 2014–2017 годах. При выписке больных и на 25-й, 90-й, 180-й и 360-й день после выписки регистрировали АД, частоту сердечных сокращений и неблагоприятные события. О межвизитной вариабельности АД судили по коэффициенту VIM (variation independent of mean). **Результаты.** Вариабельность систолического АД за период наблюдения составила $7,81 \pm 0,226$ мм рт. ст., вариабельность диастолического АД — $9,89 \pm 0,577$ мм рт. ст. За время наблюдения в группе было зарегистрировано 110 случаев смерти от любой причины, 63 коронарные смерти, 130 повторных нефатальных коронарных событий, 33 ишемических инсульта. Снижение вариабельности АД было ассоциировано с приемом дигидропиридиновых антагонистов кальция ($10,21 \pm 6,45$ и $7,99 \pm 4,70$ мм рт. ст., $p = 0,024$) и тиазидных диуретиков ($10,34 \pm 6,59$ и $7,63 \pm 9,63$ мм рт. ст., $p = 0,049$). Многофакторный анализ показал, что высокая долгосрочная вариабельность АД является более значимым фактором, ассоциированным с уровнем общей смертности, чем исходная тяжесть АГ и даже факт достижения целевого АД. Риск

ишемического инсульта у больных АГ был ассоциирован с такими факторами, как наличие фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, анамнез инсульта и высокая межвизитная вариабельность АД. **Заключение.** Межвизитная вариабельность АД является важной характеристикой контроля за АД и ассоциирована с риском смерти от любых причин и инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, межвизитная вариабельность, острый коронарный синдром

Для цитирования: Бражник В. А., Минушкина Л. О., Галявич А. С., Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Космачева Е. Д., Затеищников Д. А. Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(2):206–215. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-206-215

Visit-to-visit blood pressure variability in patients after acute coronary syndrome

V. A. Brazhnik^{1,2}, L. O. Minushkina², A. S. Galyavich³, N. R. Khasanov³, M. A. Chichkova², E. D. Kosmacheva⁴, D. A. Zateyshchikov^{1,2}

¹ City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Larisa O. Minushkina,
Central State Medical Academy
of Department of Presidential Affairs,
19 b. 1A, Marshal Timoshenko str.,
Moscow, 121359 Russia.
E-mail: minushkina@mail.ru

Received 8 May 2020;
accepted 15 December 2020.

Abstract

Objective. The aim of the study was to assess the possible association of visit-to-visit blood pressure (BP) variability and the risk of adverse outcomes in hypertensive (HTN) patients after acute coronary syndrome. **Design and methods.** We analyzed data of 1,456 patients (mean age 65,6 ± 12,2 years, 875 (60,1%) men) discharged from the hospital after acute coronary syndrome and followed up for 1 year in 4 vascular centers in Moscow, Astrakhan, Kazan and Krasnodar in 2014–2017. BP, heart rate, and adverse events were recorded on the day of discharge and on days 25, 90, 180 and 360 after discharge. The visit-to-visit BP variability was assessed by the VIM coefficient (variation independent of mean). **Results.** The systolic BP variability was 7,81 ± 0,226 mm Hg, diastolic BP variability was 9,89 ± 0,577 mm Hg during follow-up. In total, 110 deaths from any cause, 63 coronary deaths, 130 repeated non-fatal coronary events, 33 ischemic strokes were recorded. A decrease in BP variability was associated with the dihydropyridine calcium antagonists (10,21 ± 6,45 and 7,99 ± 4,70 mm Hg, p = 0,024) and thiazide diuretics (10,34 ± 6,59 and 7,63 ± 9,63 mm Hg, p = 0,049). Multivariate analysis showed that high long-term variability of BP is a more significant factor associated with the overall mortality rate than the initial severity of HTN and even the fact of achieving target BP. The risk of ischemic stroke in patients with HTN was associated with factors such as atrial fibrillation, heart failure, a history of stroke, and high visit-to-visit BP variability. **Conclusions.** Visit-to-visit BP variability is an important characteristic of BP control and is associated with the risk of death from any causes and stroke in patients with coronary heart disease.

Key words: hypertension, visit-to-visit variability, acute coronary syndrome

For citation: Brazhnik VA, Minushkina LO, Galyavich AS, Khasanov NR, Chichkova MA, Kosmacheva ED, Zateyshchikov DA. Visit-to-visit blood pressure variability in patients after acute coronary syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):206–215. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-206-215

Введение

Долговременная (или межвизитная) вариабельность артериального давления (АД) активно изучается в последнее десятилетие. Она рассчитывается на основании данных амбулаторного контроля АД и характеризует качество контроля АД. Клиническая значимость межвизитной вариабельности АД была показана в таких исследованиях, как ASCOT [1], COLM [2], ALLHAT [3], где именно высокая вариабельность АД обуславливала высокий риск осложнений. Накоплено много данных и о значении вариабельности АД при сахарном диабете [4]. Значение вариабельности АД у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) изучено меньше, практически нет исследований о значении вариабельности АД у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Целью исследования стала оценка возможной ассоциации межвизитной вариабельности АД и риска неблагоприятных исходов у больных артериальной гипертензией (АГ) после эпизода ОКС.

Материалы и методы

В данном исследовании проанализирован материал многоцентрового регистра пациентов с ОКС ОРАКУЛ II. Всего в исследование было включено 1843 больных из 4 центров (Москва, Казань, Краснодар и Астрахань). 40 пациентов были потеряны для наблюдения. Конечную группу наблюдения составили 1803 больных, наблюдавшихся до 360-го дня после выписки из стационара или до смерти. Исследование зарегистрировано в базе данных clinicaltrials.gov — NCT04068909. Проведение исследования одобрено решением заседания Этического комитета ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» (с 2015 года — «Центральная государственная медицинская академия») Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 14/14 от 20.10.2014). В представленный анализ вошли данные 1456 больных, выписанных из стационара после эпизода ОКС (индексного события) с АГ. Визиты наблюдения проводились при выписке из стационара, а также на 25-й, 90-й, 180-й и 360-й день после выписки. В эти сроки регистрировались развивающиеся неблагоприятные исходы заболевания (все случаи смерти от любых причин, повторные коронарные события, инсульты, получаемая пациентами терапия — группы препаратов, конкретные препараты, дозы, регулярность приема) и данные об АД и частоте сердечных сокращений. В качестве конечных точек исследования рассматривались смерть от любых причин, коронарную смерть, все повторные коронарные события (коронарные

смерти и повторные нефатальные эпизоды ОКС), все случаи инсультов (фатальные и нефатальные). Причины смерти уточнялись по данным аутопсий, выписок из историй болезни и амбулаторных карт.

Антигипертензивная терапия проводилась лечащими врачами пациентов в соответствии с принятыми в РФ рекомендациями.

Средний возраст больных составил $65,6 \pm 12,2$ года. В группе было 875 (60,1%) мужчин и 581 (39,9%) женщин. В группе было 176 (12,1%) больных АГ 1-й степени, 327 (22,5%) больных АГ 2-й степени и 953 (65,5%) больных АГ 3-й степени по данным измерения АД при поступлении (независимо от факта приема антигипертензивных препаратов, в том числе учитывалась достигнутая степень АГ на терапии). Среди включенных пациентов 1000 (68,7%) получали антигипертензивную терапию до поступления в стационар, достигали целевых значений АД до поступления в стационар 353 (24,2%) больных, 663 (45,5%) больных отмечали кризовое течение АГ. 456 (31,3%) поступили в стационар с диагнозом ОКС с подъемом ST. ИБС до поступления в стационар была диагностирована у 1080 (74,2%) больных, инфаркт миокарда в анамнезе имел место у 431 (29,6%), хроническая сердечная недостаточность до поступления в стационар — у 766 (52,6%), у 246 (16,9%) было известно о наличии фибрилляции предсердий, у 181 (12,4%) — о перенесенном инсульте, у 88 (6,0%) — об аортальном стенозе, у 344 (23,6%) — о сахарном диабете.

Межвизитная вариабельность АД оценивалась по величине коэффициента VIM (variation independent of mean), полученного при приведении кривых среднего АД и стандартного отклонения систолического и диастолического АД. Данные об уровне систолического и диастолического АД регистрировались при выписке и на каждом из 4 визитов наблюдения в течение года.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 23.0. Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их стандартное отклонение. Распределение величин было проверено на соответствие нормальному по критерию Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk). Если распределение показателя соответствовало нормальному, сравнение средних величин проводилось по t-критерию Стьюдента. Для оценки значимости их различия использовали тесты Манна–Уитни (Mann–Whitney) и Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis). Дисcrete величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Фишера, указывали

величину p для двухстороннего его варианта. Анализ выживаемости и влияющих на нее факторов проводился методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meier). В качестве основного статистического критерия использовался критерий Log Rank.

Оценка независимости влияния клинических и генетических показателей проводилась методом логистической регрессии. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Многофакторный анализ проводили бинарной логистической регрессией, которая проводилась с использованием метода Уилкса (Wilks).

Результаты

Динамика значений артериального давления за период наблюдения

При выписке из стационара 93,8 % больных достигли уровня систолического АД ниже

140 мм рт. ст. В конце периода наблюдения целевые значения АД достигали 78,3 % пациентов. В таблице 1 представлены результаты данных о терапии, рекомендованной после выписки из стационара, и терапии, получаемой пациентами в конце периода наблюдения (на визите в 360-й день или последнем зарегистрированном визите у умерших пациентов). Из таблицы 1 видно, что большинству больных при выписке рекомендовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы. Большинство больных при опросе заявляли, что принимают препараты регулярно, однако доля больных, получающих эти группы препаратов, снизилась к концу наблюдения.

На рисунке 1 представлена динамика АД после выписки из стационара.

Следует отметить, что средние значения АД после выписки становились выше, что характеризует худший контроль АД после выписки из стационара.

Таблица 1

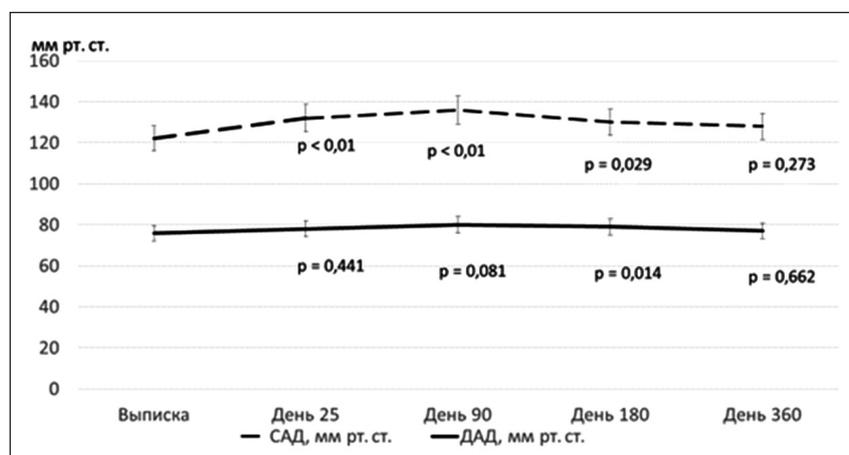
ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ, НА МОМЕНТ ВЫПИСКИ И НА МОМЕНТ ПОСЛЕДНЕГО ВИЗИТА

Группа препаратов	При выписке из стационара	Последний известный визит*	p -значение ⁽²⁻³⁾	Принимают постоянно
1	2	3	4	5
ИАПФ или БРА	1360 (93,4 %)	1147 (78,8 %)	< 0,0001	870 (75,8 %)
β -адреноблокаторы	1312 (90,1 %)	1052 (72,3 %)	< 0,0001	879 (83,6 %)
Тиазидные диуретики	570 (39,1 %)	340 (23,4 %)	< 0,0001	322 (94,7 %)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	356 (24,5 %)	270 (18,5 %)	< 0,0001	227 (84,1 %)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	15 (1,0 %)	22 (1,5 %)	0,2247	21 (95,5 %)
Моксонидин	32 (2,2 %)	19 (1,3 %)	0,0641	–
Доксазозин	3 (0,2 %)	2 (0,13 %)	0,06417	–

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина;

* — визит на 360-й день или последний зарегистрированный визит у умерших пациентов.

Рисунок 1. Динамика артериального давления после выписки из стационара



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Значение p определено для сравнения с предыдущим визитом.

Таблица 2

**ДОСТИГНУТЫЙ К МОМЕНТУ ПОСЛЕДНЕГО ВИЗИТА
НАБЛЮДЕНИЯ УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ НАБЛЮДЕНИЯ**

Исход	Систолическое АД, мм рт. ст.	р-значение (по сравнению с группой без НИ)	Диастолическое АД, мм рт. ст.	р-значение (по сравнению с группой без НИ)
Хороший исход (n = 1326)	122,2 ± 11,72		75,9 ± 6,27	
Смерть от любой причины (n = 110)	126,4 ± 7,58	0,125	77,3 ± 10,42	0,139
Коронарная смерть (n = 63)	124,5 ± 7,21	0,709	77,3 ± 10,81	0,360
Все коронарные события (n = 130)	125,3 ± 6,79	0,390	75,7 ± 5,50	0,985
Инсульт (n = 33)	126,4 ± 10,34	0,113	9,9 ± 21,97	0,526

Примечание: АД — артериальное давление; НИ — неблагоприятный исход.

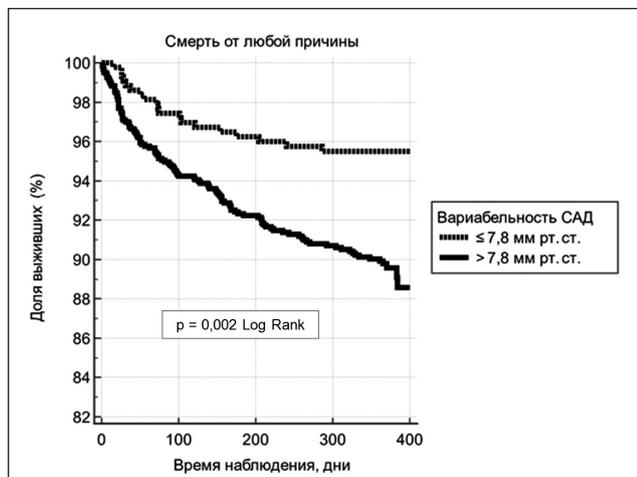
Таблица 3

**МЕЖВИЗИТНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ
С РАЗЛИЧНЫМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ НАБЛЮДЕНИЯ**

Исход	Вариабельность систолического АД	р-значение (по сравнению с группой без НИ)	Вариабельность диастолического АД, мм рт. ст.	р-значение (по сравнению с группой без НИ)
Хороший исход (n = 1326)	7,8 ± 5,02		9,8 ± 8,41	
Смерть от любой причины (n = 110)	14,3 ± 6,40	0,005	9,9 ± 6,45	0,300
Коронарная смерть (n = 63)	10,6 ± 6,90	0,057	9,7 ± 5,60	0,216
Все коронарные события (n = 130)	9,9 ± 6,02	0,243	10,1 ± 23,40	0,138
Инсульт (n = 33)	15,2 ± 14,84	0,025	9,9 ± 21,97	0,066

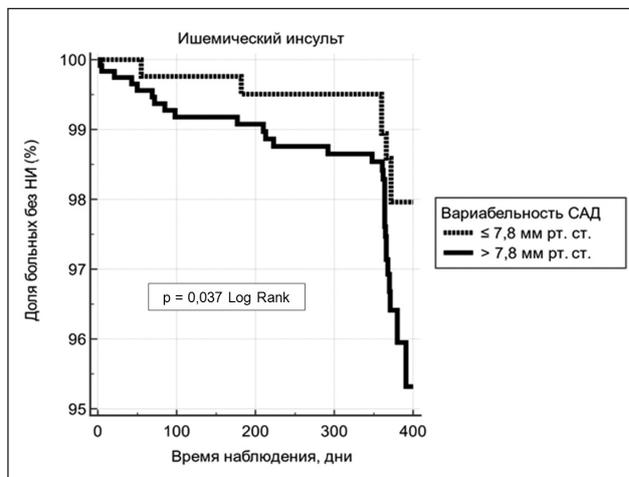
Примечание: АД — артериальное давление; НИ — неблагоприятный исход.

Рисунок 2. Выживаемость больных с высокой и низкой вариабельностью систолического артериального давления



Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Риск ишемического инсульта у больных с разной вариабельностью систолического артериального давления



Примечание: НИ — неблагоприятный исход; САД — систолическое артериальное давление.

Вариабельность систолического АД за период наблюдения составила $7,81 \pm 0,226$ мм рт. ст., вариабельность диастолического АД — $9,89 \pm 0,577$ мм рт. ст.

При анализе межвизитной вариабельности у больных в зависимости от получаемой ими терапии оказалось, что снижение вариабельности было ассоциировано с приемом дигидропиридиновых антагонистов кальция ($10,21 \pm 6,45$ и $7,99 \pm 4,70$ мм рт. ст., $p = 0,024$) и тиазидных диуретиков ($10,34 \pm 6,59$ и $7,63 \pm 9,63$ мм рт. ст., $p = 0,049$).

Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов

За время наблюдения в группе было зарегистрировано 110 случаев смерти от любой причины, 63 коронарные смерти, 130 повторных нефатальных коронарных событий, 33 ишемических инсульта. В таблицах 2 и 3 представлены данные о межвизит-

ной вариабельности АД у больных с различными неблагоприятными исходами наблюдения.

Как видно из представленных таблиц, достигаемый уровень АД у больных с различными неблагоприятными исходами существенно не отличался от показателей больных с благоприятным прогнозом. Вариабельность систолического АД у умерших от любых причин, а также у больных, перенесших инсульт за время наблюдения, была существенно выше, чем у больных с хорошими исходами.

Пациенты были разделены на группы с высокой и низкой вариабельностью АД по медиане показателя ($7,88$ мм рт. ст.). На рисунках 2 и 3 представлены кривые Каплана–Мейера, построенные по отношению к риску смерти и риску инсульта для групп больных с высокой ($> 7,88$ мм рт. ст.) и низкой ($\leq 7,88$ мм рт. ст.) вариабельностью АД.

Кривые выживаемости для этих двух типов неблагоприятных исходов отличались существенно.

Таблица 4

ФАКТОРЫ, НЕЗАВИСИМО АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ СМЕРТИ ОТ ЛЮБОЙ ПРИЧИНЫ

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95% ДИ]	p-значение	ОШ [95% ДИ]	p-значение
Мужской пол	1,675 [1,145–2,449]	0,008	0,454 [0,095–2,176]	0,323
Возраст (увеличение на 10 лет)	2,212 [1,857–2,635]	0,007	3,038 [1,129–8,172]	0,028
СН 2–4-го класса по Killip	4,397 [2,944–6,569]	0,0001	6,799 [1,550–29,824]	0,011
Степень АГ	1,761 [1,184–2,619]	0,005	2,295 [0,490–10,745]	0,221
Достижение целевого АД	0,535 [0,364–0,785]	0,0001	0,716 [0,132–3,866]	0,691
Анамнез ИБС	2,960 [1,585–5,528]	0,008	0,476 [0,057–3,972]	0,491
ФП	2,851 [1,921–4,232]	0,001	0,887 [0,219–3,596]	0,866
Анамнез СН	3,463 [2,147–5,585]	0,0001	2,124 [1,019–3,792]	0,027
Анамнез инсульта	1,306 [0,777–2,195]	0,313	Фактор в анализ не включен	
СД	1,856 [1,249–2,758]	0,002	1,071 [0,255–4,497]	0,928
Гиперхолестеринемия	1,476 [0,962–2,263]	0,076	Фактор в анализ не включен	
Периферический атеросклероз	2,107 [1,433–3,098]	0,001	1,036 [0,257–4,179]	0,961
Аортальный стеноз	3,352 [2,011–5,585]	0,0001	2,637 [1,259–5,524]	0,010
ХБП	2,017 [1,370–2,970]	0,001	1,162 [0,580–2,328]	0,673
ЧКВ при индексном событии	0,475 [0,320–0,706]	0,018	0,594 [0,319–1,106]	0,101
VIM САД > 7,88 мм рт. ст.	1,753 [1,078–2,852]	0,024	4,379 [1,632–11,749]	0,001
Прием ИАПФ/сартанов	0,307 [0,209–0,450]	0,001	0,162 [0,076–0,346]	0,001
Прием дигидропиридиновых антагонистов кальция	0,593 [0,319–1,100]	0,097	Фактор в анализ не включен	
Прием недигидропиридиновых антагонистов кальция	0,048 [0,000–86,069]	0,427	Фактор в анализ не включен	
Прием β-адреноблокаторов	0,263 [0,179–0,387]	0,001	0,203 [0,093–0,445]	0,001
Прием тиазидных диуретиков	0,088 [0,012–0,643]	0,017	1,599 [0,063–40,400]	0,776

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СН — сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧКВ — чрескожное вмешательство; САД — систолическое артериальное давление; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

**ФАКТОРЫ, НЕЗАВИСИМО АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ [95% ДИ]	p-значение	ОШ [95% ДИ]	p-значение
Мужской пол	1,460 [0,736–2,899]	0,279	Фактор в анализ не включен	
Возраст (увеличение на 10 лет)	1,635 [1,222–2,187]	0,001	1,005 [0,704–1,435]	0,980
СН 2–4-го класса по Killip	2,450 [1,204–4,986]	0,013	2,238 [0,781–6,409]	0,133
Степень АГ	1,568 [0,795–3,091]	0,194	Фактор в анализ не включен	
Достижение целевого АД	0,458 [0,228–0,921]	0,028	0,702 [0,315–1,563]	0,386
Анамнез ИБС	1,582 [0,653–3,833]	0,302	Фактор в анализ не включен	
ФП	3,815 [1,912–7,614]	0,0001	2,680 [1,070–6,710]	0,013
Анамнез СН	4,333 [1,788–10,502]	0,001	2,175 [1,006–4,845]	0,015
Анамнез инсульта	3,907 [1,922–7,942]	0,001	2,370 [1,016–5,530]	0,046
СД	0,482 [0,169–1,371]	0,171	Фактор в анализ не включен	
Гиперхолестеринемия	1,886 [0,851–4,182]	0,118	Фактор в анализ не включен	
Периферический атеросклероз	2,429 [1,223–4,824]	0,011	1,302 [0,559–3,036]	0,538
Аортальный стеноз	0,530 [0,072–3,888]	0,532	Фактор в анализ не включен	
ХБП	2,617 [1,287–5,320]	0,008	1,306 [0,557–3,063]	0,539
ЧКВ при индексном событии	0,470 [0,231–0,955]	0,037	2,042 [1,007–4,581]	0,042
VIM САД > 7,88 мм рт. ст.	3,335 [1,201–6,050]	0,038	2,857 [1,632–5,458]	0,043
Прием ИАПФ/сартанов	0,719 [0,332–1,556]	0,418	Фактор в анализ не включен	
Прием дигидропиридиновых антагонистов кальция	0,688 [0,233–2,032]	0,498	Фактор в анализ не включен	
Прием недигидропиридиновых антагонистов кальция	2,390 [0,319–17,899]	0,396	Фактор в анализ не включен	
Прием β-адреноблокаторов	0,539 [0,256–1,134]	0,103	Фактор в анализ не включен	
Прием тиазидных диуретиков	1,411 [0,625–3,183]	0,407	Фактор в анализ не включен	
Терапия антикоагулянтами	0,723 [0,558–0,956]	0,035	0,638 [0,312–0,937]	0,048

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СН — сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧКВ — чрескожное вмешательство; САД — систолическое артериальное давление; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Для остальных неблагоприятных событий таких различий выявлено не было.

Для оценки независимости влияния межвизитной вариабельности АД на риск неблагоприятных исходов был проведен многофакторный и однофакторный регрессионный анализ.

Многофакторный анализ показал, что высокая долгосрочная вариабельность АД является более значимым фактором, ассоциированным с уровнем общей смертности, чем исходная тяжесть АГ и даже факт достижения целевого АД (табл. 4). Среди препаратов, влияющих на уровень АД, самостоятель-

ным протективным значением обладали лечение ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина, а также β-адреноблокаторами. Кроме того, для больных АГ, перенесших эпизод обострения ИБС, в качестве независимых факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода, были возраст больных, наличие аортального стеноза и сердечной недостаточности.

Риск ишемического инсульта у больных АГ был ассоциирован с такими факторами, как наличие фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, анамнез инсульта, высокая межвизитная вариабель-

ность АД (табл. 5). Протективными факторами были терапия антикоагулянтами и проведение чрескожного коронарного вмешательства при индексной госпитализации.

Обсуждение

Межвизитная вариабельность АД может рассматриваться как один из тех показателей, которые характеризуют долговременные колебания АД на фоне лечения и характеризуют степень контроля АД. На сегодняшний день доказано, что высокая вариабельность АД может быть ассоциирована с риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Так, например, ассоциация высокой межвизитной вариабельности с уровнем общей смертности у пациентов с гипертонической болезнью была показана в большом популяционном исследовании в Китае при наблюдении за более чем 250 тысячами больных АГ [5]. Есть данные и о значении вариабельности АД у больных ИБС. В исследовании STABILITY у больных со стабильной ИБС анализировали межвизитную вариабельность АД в течение года наблюдения. Оказалось, что риск первичной конечной точки исследования (смерть от любой причины, сердечно-сосудистые заболевания или инсульт) существенно выше у больных верхнего квартиля по систолическому АД и минимален в нижнем квартиле [6]. В другом исследовании на группе из 3912 больных ИБС по данным 24 месяцев наблюдения была показана ассоциация между высокой долговременной вариабельностью систолического АД и скоростью роста атером коронарных артерий. Кроме того, у больных, отнесенных в группу верхнего квартиля вариабельности систолического АД, риск сердечно-сосудистых осложнений оказался значимо выше. Вариабельность диастолического АД, как и в нашем исследовании, не была ассоциирована с риском осложнений [7].

Исследований о значении вариабельности АД у больных с ОКС меньше. В небольшом японском исследовании, где на группе из 172 больных была изучена межвизитная вариабельность АД у больных с ОКС, средние значения АД при выписке из стационара и значения вариабельности АД, вычисленной как VIM (125 и 9,8 мм рт. ст.), были близки к данным, полученным в нашем исследовании. Высокая вариабельность систолического АД при этом коррелировала с риском повторных коронарных событий [8]. В другом исследовании на группе из 323 больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом ST, проанализировали долговременную вариабельность АД на протяжении 3 лет наблюдения. Вариабельность АД оценивали по величине стандартного отклонения АД. При этом вариабельность АД ока-

залась в этой группе выше, чем в нашей (медиана показателя 12,3 мм рт. ст.). В обследованной нами группе вариабельность АД оказалась ниже, что может быть связано с другим способом ее расчета (оценка по величине стандартного отклонения), а также более коротким сроком наблюдения после ОКС [9]. Следует отметить, что именно VIM считается одним из наиболее информативных показателей вариабельности АД, значение которого не зависит от средних значений АД и количества произведенных измерений АД [10].

Данных о прогностическом значении вариабельности АД у больных с ОКС немного. В одном из исследований на группе из 260 больных было показано, что высокая вариабельность систолического АД у больных с ОКС ассоциирована с многососудистым поражением коронарных артерий, уровнем инсулинорезистентности и более высоким риском повторных коронарных событий [11].

Еще в одном исследовании проанализировали суточную вариабельность АД по данным АД мониторинга у больных с ОКС. У больных с высокой вариабельностью АД при наблюдении было зарегистрировано больше гипертонических кризов, эпизодов острой левожелудочковой недостаточности и формирования сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Уровень общей смертности у больных с высокой и низкой вариабельностью АД не отличался [12].

В нашем исследовании высокая межвизитная вариабельность АД была ассоциирована с риском смерти от любых причин и инсультов. Вариабельность диастолического АД прогностического значения не имела.

Данные об ассоциации высокой вариабельности АД с риском инсульта противоречивы. Ранее в одном из когортных исследований на группе из 5951 больных АГ не было выявлено ассоциации долгосрочной вариабельности АД с риском инсульта, а наиболее существенным предиктором острого нарушения мозгового кровообращения оказался уровень диастолического АД [13]. С другой стороны, в метаанализе исследований ASCOT и ALLHAT риск повторного инсульта оказался существенно выше у больных, отнесенных к группе верхнего квартиля по вариабельности АД (17,8% за время наблюдения), по сравнению с лицами, отнесенными к группе самого низкого квартиля (10,3%) [14].

Ассоциация между повышением вариабельности АД и риском инсульта была показана в метаанализе 20 исследований с числом участников от 281 до 114900. Особенностью метаанализа было уравнивание групп больных с высокой и низкой вариабельностью АД по основным факторам риска. При этом

риск инсульта в течение длительного наблюдения все равно оказался выше у больных с высокой межвизитной вариабельностью АД [15].

Высокая межвизитная вариабельность АД может быть ассоциирована с повышением риска выявления фибрилляции предсердий у больных АГ. Это может объяснить и более высокий риск инсульта у больных с высокой вариабельностью АД [16].

Следует также отметить, что в нашем исследовании межвизитная вариабельность АД оказалась более значимым предиктором неблагоприятных исходов, чем достижение целевого значения АД по данным однократного измерения или тяжесть АГ.

Тот факт, что в отношении инсульта наряду с межвизитной вариабельностью оказало влияние лечение антикоагулянтами, указывает на значимый вклад фибрилляции предсердий, в отличие от общей смертности, где значимыми факторами риска оказались неприменение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и β -адреноблокаторов. Вероятно, это можно объяснить тем, что смертность в данной группе связана с прогрессированием сердечной недостаточности и фатальными аритмиями.

Ограничение исследования

К ограничениям исследования относится его наблюдательный характер. В условиях наблюдательного исследования и свободного изменения терапии лечащими врачами пациентов невозможно проведение стандартизации групп по всем изучаемым показателям. Эти ограничения лишь отчасти могут быть разрешены проведением многофакторного регрессионного анализа.

Заключение

Межвизитная вариабельность АД является важной характеристикой контроля АД и ассоциирована с риском смерти от любых причин и инсульта у больных, перенесших обострение ИБС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469–480. doi:10.1016/S1474-4422(10)70066-1
2. Rakugi H, Ogihara T, Saruta T, Kawai T, Saito I, Teramukai S et al. Preferable effects of olmesartan/calcium channel blocker to olmesartan/diuretic on blood pressure variability in very elderly hypertension: COLM study subanalysis. *J Hypertens.* 2015;33(10):2165–2172. doi:10.1097/HJH.0000000000000668

3. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015;163(5):329–338. doi:10.7326/M14-2803

4. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation.* 2013;128(12):1325–1334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002717

5. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Fong DYT, Choi EPH, Lam CLK. Association of visit-to-visit variability of systolic blood pressure with cardiovascular disease, chronic kidney disease and mortality in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(5):943–953. doi:10.1097/HJH.0000000000002347

6. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardissino D, Aylward PE, Cannon CP et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *Eur Heart J.* 2017;38(37):2813–2822. doi:10.1093/eurheartj/ehx250

7. Clark D, Nicholls SJ, St John J, Elshazly MB, Ahmed HM, Khraishah H et al. Visit-to-visit blood pressure variability, coronary atheroma progression, and clinical outcomes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):437–443. doi:10.1001/jamacardio.2019.0751

8. Gondo K, Miura S, Suematsu Y, Shiga Y, Kuwano T, Sugihara M et al. Association between visit-to-visit variability in blood pressure and cardiovascular events in hypertensive patients after successful percutaneous coronary intervention. *J Clin Med Res.* 2015;7(7):545–550. doi:10.14740/jocmr2173w

9. Soh MS, Park JS, Seo KW, Yang HM, Lim HS, Choi BJ et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability in patients with ST-elevation myocardial infarction predicts long-term cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens.* 2019;33(4):259–266. doi:10.1038/s41371-019-0176-0

10. Hoshida S. Clinical implication of visit-to-visit blood pressure variability. *Hypertens Res.* 2018;41(12):993–999. doi:10.1038/s41440-018-0107-4

11. Li SN, Luo Y, Li GL, Huang HF, Chen PA, Liu Z. The association of insulin resistance, blood pressure variability and severity of acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51(8):609–612.

12. Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Mohsen K, Dimitry SR. Impact of in-hospital blood pressure variability on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1252–1259. doi:10.1111/jch.13107

13. Tully PJ, Debette S, Dartigues JF, Helmer C, Artero S, Tzourio C. Antihypertensive drug use, blood pressure variability, and incident stroke risk in older adults: Three-City Cohort Study. *Stroke.* 2016;47(5):1194–1200. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012321

14. Kim BJ, Kwon SU, Wajsbrodt D, Koo J, Park JM, Jeffers BW. Relationship of inter-individual blood pressure variability and the risk for recurrent stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(24):e009480. doi:10.1161/JAHA.118.009480

15. Wang H, Li M, Xie SH, Oyang YT, Yin M, Bao B et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Sci.* 2019;39(5):741–747. doi:10.1007/s11596-019-2100-9

16. Lee SR, Choi YJ, Choi EK, Han KD, Lee E, Cha MJ et al. Blood pressure variability and incidence of new-onset atrial fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension.* 2020;75(2):309–315. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13708

Информация об авторах

Бражник Виктория Алексеевна — кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы», доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-4144-4719, e-mail: vabrazhnik@bk.ru;

Минушкина Лариса Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-4203-3586, e-mail: minushkina@mail.ru;

Галявич Альберт Сарварович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4510-6197;

Хасанов Нияз Рустемович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7760-0763, e-mail: ybzip@mail.ru;

Чичкова Марина Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0001-6314-1781, e-mail: m.chichkova@mail.ru;

Космачева Елена Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5690-2482, e-mail: kosmachova_h@mail.ru;

Затейщиков Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы», заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0001-7065-2045, e-mail: dz@bk.ru.

Author information

Viktoria A. Brazhnik, MD, PhD, Chief Physician, City Clinical Hospital No. 51 of the DZ of Moscow, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0003-4144-4719, e-mail: vabrazhnik@bk.ru;

Larisa O. Minushkina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0002-4203-3586, e-mail: minushkina@mail.ru;

Albert S. Galyavich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiology, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-4510-6197;

Niyaz R. Khasanov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-7760-0763 e-mail: ybzip@mail.ru;

Marina A. Chichkova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0001-6314-1781, e-mail: m.chichkova@mail.ru;

Elena D. Kosmacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0001-5690-2482, e-mail: kosmachova_h@mail.ru;

Dmitry A. Zateyshchikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Primary Vascular Department, City Clinical Hospital No. 51 DZ of Moscow, Head, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0001-7065-2045, e-mail: dz@bk.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615:616.12-008.331

Безопасность антигипертензивных препаратов. Ретроспективный анализ региональной базы данных извещений о нежелательных реакциях

А. В. Матвеев^{1,2}, А. Е. Крашенинников¹, А. В. Ушаков²,
Е. А. Егорова², А. Г. Дормидор³

¹ Автономная некоммерческая организация
«Национальный научный центр Фармаконадзора»,
Москва, Россия

² Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

³ Центр патологии органов кровообращения, Москва, Россия

Контактная информация:

Егорова Елена Александровна,
Медицинская академия
им. С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ
им. В. И. Вернадского»,
бул. Ленина, д. 5/7, Симферополь,
Россия, 295051.
E-mail: elena212007@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
17.01.20 и принята к печати 13.12.20.

Резюме

Данная статья посвящена изучению нежелательных реакций (НР), возникающих у пациентов при применении антигипертензивных препаратов. **Материалы и методы.** Нами было проанализировано 459 карт-извещений о НР препаратов, применяющихся для лечения артериальной гипертензии (АГ) и зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2011–2018 годов. **Результаты.** Среди всех выявленных случаев НР прием препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, был ассоциирован с развитием НР в 304 случаях ($_{3,9}4,4_{4,9}\%$ от всего количества зарегистрированных случаев развития НР), блокаторов медленных кальциевых каналов — в 101 ($_{1,2}1,5_{1,8}\%$), а β -адреноблокаторов — в 54 случаях ($_{0,6}0,8_{1,0}\%$). «Лидерами» по частоте развития НР среди отдельных представителей групп были следующие препараты: эналаприл (85 случаев) и амлодипин (76 случаев). Рассмотрение исходов НР показало, что серьезные НР (угроза жизни, госпитализация, временная нетрудоспособность) возникали в 72 случаях, в остальных 387 случаях НР были несерьезными и не вызывали вышеперечисленных последствий. Проведение анализа тяжести и предотвратимости НР антигипертензивных препаратов показало, что большинство зарегистрированных случаев НР являлись непредотвратимыми реакциями легкой степени тяжести. **Выводы.** Представленное изучение профиля безопасности позволило выявить частоту, предотвратимость, тяжесть, а также факторы риска развития НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, что может быть использовано врачами различных специальностей с целью повышения качества жизни и приверженности пациентов с АГ к длительному лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нежелательные реакции, безопасность, антигипертензивные препараты

Для цитирования: Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Ушаков А. В., Егорова Е. А., Дормидор А. Г. Безопасность антигипертензивных препаратов. Ретроспективный анализ региональной базы данных извещений о нежелательных реакциях. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):216–228. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-216-228

The safety of antihypertensive drugs. Retrospective analysis of adverse reactions based on a regional database

A. V. Matveev^{1,2}, A. E. Krasheninnikov¹, A. V. Ushakov²,
E. A. Egorova², A. G. Dormidor³

¹ National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russia

² S. I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia

³ Center of the Blood Circulation Pathology, Moscow, Russia

Corresponding author:

Elena A. Egorova,
S. I. Georgievsky Medical Academy,
5/7 Lenin boulevard, Simferopol,
295051 Russia.
E-mail: elena212007@rambler.ru

Received 17 January 2020;
accepted 13 December 2020.

Abstract

Objective. To analyze adverse drug reactions (ADR) occurring in patients taking antihypertensive drugs (AHD). **Design and methods.** We have analyzed 459 cases of ADR caused by AHD and recorded in the regional database (register) called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) during 2011–2018 years. **Results.** Out of all ADR, 304 cases ($_{3,9}4,4_{4,9}$ % of the total number of cases) were associated with AHD affecting renin-angiotensin-aldosterone system, 101 ($_{1,2}1,5_{1,8}$ %) — with calcium channel blockers, and 54 cases ($_{0,6}0,8_{1,0}$ %) — with β -blockers. In the majority of cases, the ADRs were attributed to Enalapril (85 cases) and Amlodipine (76 cases). The analysis of the outcomes showed that serious reactions (life-threatening conditions, hospitalization, and disability) occurred in 72 cases. The remaining 387 ADRs were not considered serious. The majority of reported ADRs were unavoidable reactions of mild severity.

Key words: hypertension, adverse reactions, safety, antihypertensive drugs

For citation: Matveev AV, Krasheninnikov AE, Ushakov AV, Egorova EA, Dormidor AG. The safety of antihypertensive drugs. Retrospective analysis of adverse reactions based on a regional database. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):216–228. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-216-228

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются основной причиной смертности в экономически развитых странах. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире [1]. Одним из наиболее распространенных заболеваний ССС является артериальная гипертензия (АГ), которую диагностируют более чем у 40 % взрослого населения Российской Федерации [2, 3]. Тактика лечения больных АГ определяется индивидуально, однако в большинстве случаев для поддержания оптимального уровня артериального давления (АД) требуется проведение регулярной медикаментозной терапии. Прием анти-

гипертензивных препаратов в этом случае направлен не только на снижение риска осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но и на улучшение качества жизни пациентов с АГ [4]. Тем не менее приверженность пациентов к регулярному приему антигипертензивных препаратов остается на достаточно низком уровне, что связано в первую очередь с высокой частотой развития нежелательных реакций (НР) при их применении [5]. Таким образом, практическую значимость приобретает изучение длительной безопасности и возможностей развития НР в ответ на прием антигипертензивных препаратов в отдаленные сроки [6].

Основной целью проводимого исследования стало изучение частоты и клинических проявлений НР, возникающих у пациентов, проживающих

на территории Республики Крым, при применении основных групп антигипертензивных препаратов: β -адреноблокаторов (β -АБ), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), а также средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (АТ) II). Отдельное внимание было уделено изучению тяжести и предотвратимости НР, возникающих при применении вышеперечисленных групп лекарственных препаратов, а также определению причинно-следственной связи (ПСС) между возникающей НР и приемом лекарственных средств (ЛС).

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было проанализировано 459 карт-извещений о НР лекарственных препаратов групп β -АБ, БМКК, а также средств, влияющих на РААС, зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2011–2018 годов. Данные о развитии НР получены методом спонтанного репортирования, особенностью которого является невозможность оценки структуры потребления, так как на интенсивность добровольной подачи извещений о НР влияют такие факторы, как внезапность развития реакции, ее непредвиденность, необходимость титрования дозы, время обращения препарата на рынке, особенности национальных требований и другие факторы [7, 8].

Классификацию ЛС по отдельным фармакологическим группам проводили с учетом Анатомо-терапевтически-химической классификации ЛС, принятой ВОЗ [9]. В соответствии с ней для проведения анализа были отобраны следующие группы ЛС: С 07 — β -АБ, С 08 — БМКК, С 09 — препараты, влияющие на РААС. Определение частоты НР с указанием 95-процентных доверительных интервалов (95% ДИ) проводилось по методу Клоппера–Пирсона, данные представлены в формате $\frac{\text{Значение доли}}{\text{нижняя граница ДИ} \text{ — } \text{верхняя граница ДИ}}$. Для оценки силы согласия методов использовали метод Ландиса–Коха. Значения к Флейса менее 0,2 соответствовали плохой согласованности, от 0,2 до 0,4 — удовлетворительной, от 0,4 до 0,6 — средней, от 0,6 до 0,8 — хорошей, более 0,8 — очень хорошей. Критерий χ^2 представлен с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Расчеты проводились в программе StatsDirect 2.8.

Для оценки тяжести НР, возникающих при применении указанных выше групп препаратов, использовали следующие методики: метод Карча–Лазаньи [10], балльную шкалу LDS [11], предложенную уни-

верситетским госпиталем в Солт-Лейк-Сити (США), а также критерии Хартвига–Зигеля [10, 12, 13]. Согласно этим методикам, выделяют НР легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Стоит отметить, что в методе Карча–Лазаньи и критериях Хартвига–Зигеля летальные реакции выделяют в отдельную категорию. В свою очередь, балльная шкала LDS позволяет проводить сравнение тяжести НР разных препаратов в одной из категорий тяжести. НР, соответствующие 0–4 баллам, расцениваются как легкие, 5–7 баллам — как реакции средней степени тяжести, а 8 и более баллам — как тяжелые НР. Аналогичный подход используется в методике Хартвига–Зигеля, однако вместо баллов авторы метода предложили использовать уровни тяжести НР, среди которых выделены 7 уровней, при этом четвертый подразделяется на два подуровня — А и В. По Хартвику–Зигелю, реакциями легкой степени считаются те, которые соответствуют уровню от 1 до 2, средней степени — от 3 до 4б, а тяжелые — уровню 5 и выше. Использование специализированных терминов, связанных с характеристиками НР, в отечественной литературе не унифицировано, поэтому в данной работе мы пользовались определениями, данными в книге Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice [10].

Проведение оценки предотвратимости НР проводилось с использованием следующих критериев: метод Schumock and Thornton, тест Granada, критерии Hallas. Согласно первым двум методам, выделяют вероятно предотвратимые и не предотвратимые НР, при этом вероятно предотвратимой считается реакция, когда исследователями получен положительный ответ на один или большее число критериев [14]. Согласно критериям Hallas, НР может представлять собой определенно предотвратимое, вероятно предотвратимое, не предотвратимое событие либо событие, не поддающееся оценке, когда данных для оценки НР недостаточно или данные противоречивы [15].

Изучение ПСС между приемом лекарственного препарата и возникающей НР проводилось с использованием широко используемого в нашей стране алгоритма Наранжо и шкалы Карча–Лазаньи (Karch–Lasagna) [16–18]. В соответствии с алгоритмом Наранжо, степень ПСС оценивается определенным количеством баллов, полученных при ответе на вопросы опросника. Категории степени достоверности, выраженные в баллах, классифицируются следующим образом: определенная (9 и более баллов), вероятная (5–8 баллов), возможная (1–4 балла), сомнительная (0 и менее баллов). Оценка ПСС с помощью алгоритма Карча–Лазаньи предполагает получение ответов на 5 вопросов с их балльной

оценкой и выделением 5 основных категорий ПСС: определенной (8 и более баллов), вероятной (6–7 баллов), возможной (4–5 баллов), условной (1–3 балла), маловероятной (0 и менее баллов). Следует отметить, что оценка ПСС проводилась с учетом дополнительной информации о течении реакций при отмене подозреваемых препаратов и при повторном назначении (если оно имело место), запрашиваемой у врачей авторами.

Также в рамках данной работы нами была оценена согласованность выбранных методов оценки тяжести НР и их предотвратимости.

Определение частоты НР с указанием 95 % ДИ проводилось по методу Фитцпатрика–Скотта [19].

Результаты

Для осуществления анализа карт-извещений о НР ЛС, используемых для лечения АГ, из региональной базы данных НР за период 2011–2018 годов было отобрано 459 случаев развития НР или отсутствия фармакологического эффекта, что составило $_{6,0} 6,6_{7,2}$ % от общего количества случаев НР за представленный выше период (6957 карт-извещений). Среди отдельных препаратов частота случаев развития НР была следующей: препараты, влияющие на РААС, — 304 случая ($_{3,9} 4,4_{4,9}$ % от всего количества случаев, внесенных в базу данных), БМКК — 101 случай ($_{1,2} 1,5_{1,8}$ %), β -АБ — 54 карты ($_{0,6} 0,8_{1,0}$ %) (рис. 1).

Дальнейшим этапом работы стало изучение встречаемости НР в каждой из представленных групп лекарственных препаратов. Среди препаратов, влияющих на РААС, наиболее часто НР реакции были связаны с применением препаратов группы ИАПФ (рис. 2): частота НР на эналаприл составила 85 случаев ($_{9,7} 12,2_{15,1}$ %), на лизиноприл — 54 случая ($_{5,8} 7,8_{10,1}$ %), на рамиприл — 21 случай ($_{1,9} 3,0_{4,6}$ %). Среди комбинированных препаратов, содержащих ИАПФ, «лидерами» по частоте развития НР были следующие комбинации: каптоприл + гидрохлортиазид — 32 случая ($_{3,1} 4,6_{6,5}$ %), эналаприл + гидрохлортиазид — 17 случаев ($_{1,4} 2,4_{3,9}$ %). Изучение препаратов группы антагонистов ангиотензина II дало следующие результаты: наиболее часто развитие НР было связано с применением лозартана — 10 ($_{0,7} 1,4_{2,6}$ %) случаев и валсартана — 6 случаев ($_{0,3} 0,9_{1,9}$ %). Среди комбинированных препаратов наиболее часто НР связаны с применением комбинации валсартана и гидрохлортиазида (8 случаев; $_{0,5} 1,1_{2,3}$ %).

Анализ частоты НР при применении препаратов группы БМКК показал следующие результаты: «лидером» по частоте развития НР в этой группе был амлодипин (производное дигидропиридина) —

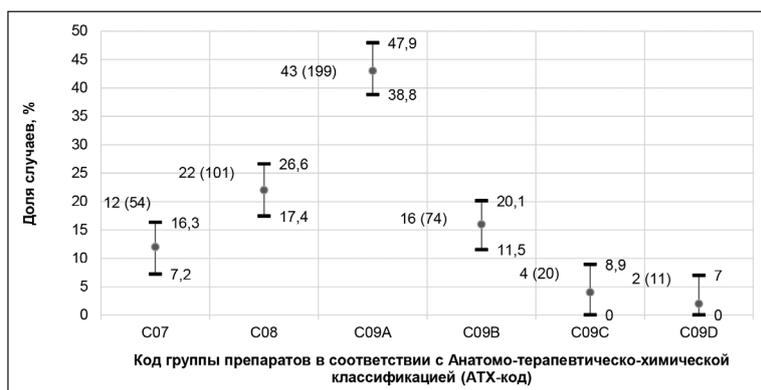
76 случаев, что составило $_{8,6} 10,9_{13,7}$ % от всех случаев НР на препараты данной группы. Реже НР были ассоциированы с применением нифедипина (14 случаев; $_{1,1} 2,0_{3,4}$ %), лерканидипина (9 случаев; $_{0,6} 1,3_{2,5}$ %), фелодипина и дилтиазема (по 1 случаю).

Среди препаратов группы β -АБ НР были связаны с применением селективных представителей группы — бисопролола и метопролола, реже НР были ассоциированы с применением карведилола и небиволола. Количество НР, зарегистрированных для препаратов этой группы, представлено на рисунке 3.

Изучение клинических проявлений НР лекарственных препаратов играет большую роль в оценке тяжести и последствий таких реакций для пациента. В связи с этим следующий этап работы был посвящен изучению основных проявлений НР представленных групп препаратов и их медикаментозной коррекции. В структуре НР средств, влияющих на РААС, доминировали нарушения со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля и першения в горле (144 случая; $_{42} 47_{53}$ % от всех случаев НР на препараты группы С09) и реакции гиперчувствительности (107 случаев; $_{30} 35_{41}$ %). Среди зарегистрированных случаев аллергических реакций стоит отметить высокую частоту ангионевротического отека (14 случаев; $_{2,5} 4,6_{7,6}$ %), что может носить угрожающий жизни пациентов характер. Нарушения со стороны ССС (тахикардия, гипотензия), центральной нервной системы (ЦНС) (головная боль, бессонница, снижение концентрации внимания и памяти) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диспепсические явления) встречались значительно реже (рис. 4). Отсутствие терапевтического эффекта было отмечено в 22 случаях ($_{4,5} 7,2_{10,8}$ %). Коррекция НР, возникающих при применении препаратов, влияющих на РААС, потребовалась в 85 случаях ($_{22} 27_{33}$ %), в остальных 219 случаях ($_{67} 72_{77}$ %) медикаментозная терапия с целью купирования клинических проявлений НР не потребовалась, и они исчезли самостоятельно после отмены препарата.

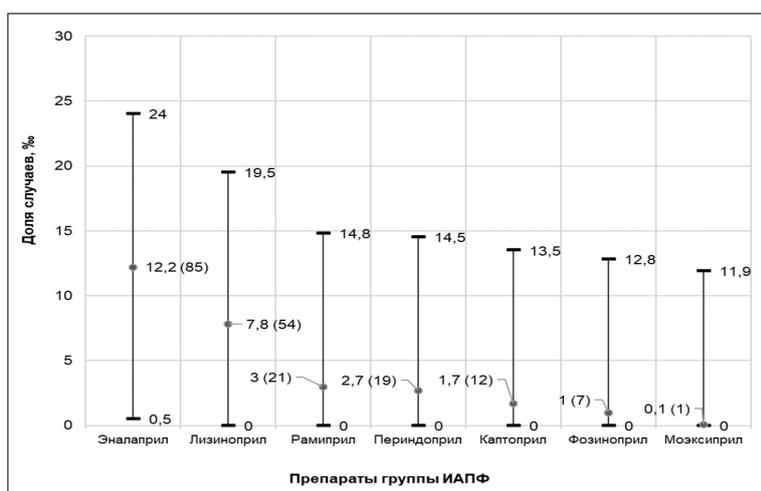
Результаты изучения клинических проявлений НР при применении препаратов групп БМКК и β -АБ представлены на рисунке 5. Применение β -АБ в большинстве случаев (26 случаев; $_{34} 48_{62}$ %) было связано с развитием реакций гиперчувствительности, значительно реже наблюдались НР со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, изжога) — 10 случаев ($_{9,3} 18,5_{31,4}$ %) и со стороны ЦНС в виде головокружения, бессонницы и слабости (8 случаев; $_{6,6} 14,8_{27,1}$ %). Среди клинических проявлений НР БМКК преобладали нарушения со стороны ССС — тахикардия, периферические отеки, боль за грудиной, повышение АД (47 случаев; $_{37} 47_{57}$ %). Аллергические реакции

Рисунок 1. Частота случаев нежелательных реакций препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему



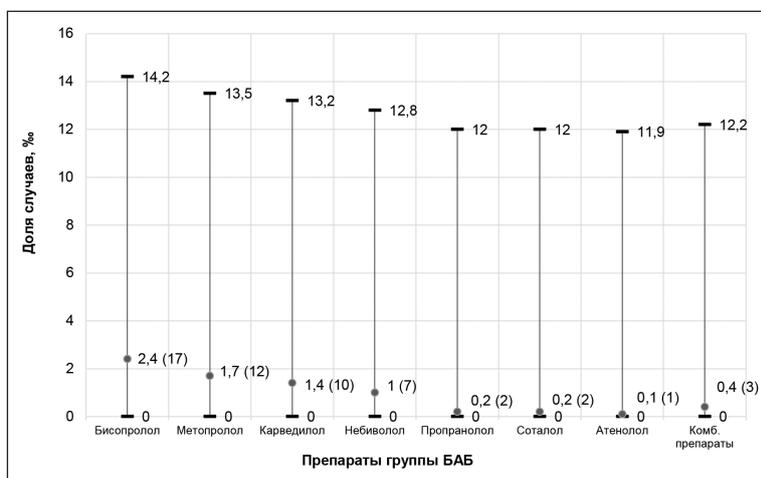
Примечание: АТХ-коды фармакологических групп: C07 — β-адреноблокаторы; C08 — блокаторы медленных кальциевых каналов; C09A — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; C09B — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с другими средствами; C09C — антагонисты ангиотензина II; C09D — антагонисты ангиотензина II в комбинации с другими средствами. Представлены средние значения и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

Рисунок 2. Распределение препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента по частоте развития нежелательных реакций при их применении



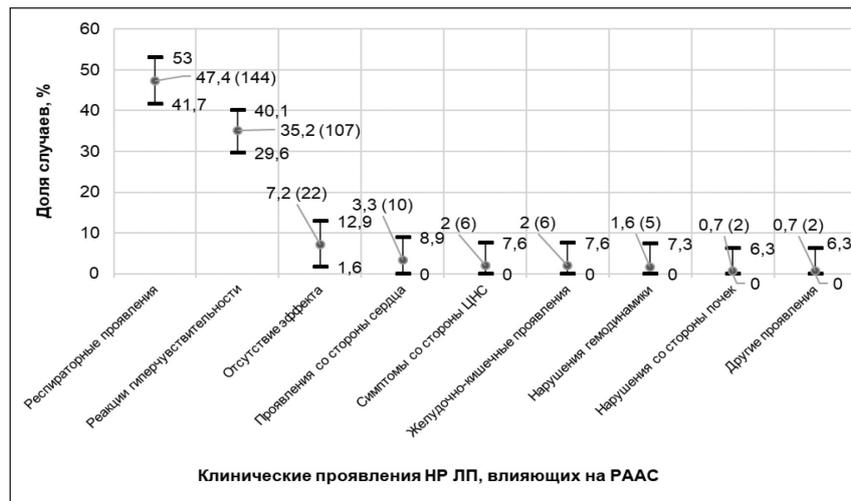
Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Представлены средние значения и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

Рисунок 3. Частота нежелательных реакций при применении отдельных представителей β-адреноблокаторов



Примечание: представлены средние значения и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

Рисунок 4. Частота клинических проявлений нежелательных реакций при применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему



Примечание: НР — нежелательные реакции; ЛП — лекарственный препарат; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЦНС — центральная нервная система. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

при применении БМКК наблюдались значительно реже, чем у препаратов группы β -АБ (30 и 26 случаев НР соответственно; $\chi^2 = 4,42$, $p = 0,03$). Частота НР со стороны ЦНС (головная боль, головокружение) и ЖКТ (тошнота, боли в эпигастрии) при применении препаратов группы БМКК составила $4,2$, $8,9$, $16,2$ % и $1,6$, $5,0$, $11,2$ % от всех случаев НР на препараты этой группы. В сравнении с группой β -АБ частота неврологических проявлений НР БМКК была сравнима ($\chi^2 = 0,72$, $p = 0,39$), а поражения ЖКТ отмечались значительно реже ($\chi^2 = 5,94$, $p = 0,01$).

Стоит отметить, что НР, вызванные применением препаратов группы β -АБ, потребовали проведения коррекции в 25 случаях (33 , 46 , 60 % от всех случаев НР на препараты этой группы), а препаратами группы БМКК — в 35 случаях (26 , 35 , 45 %).

Высокая частота развития реакций гиперчувствительности при применении препаратов, применяющихся при АГ, выявила необходимость в изучении аллергологического анамнеза пациентов. Проведение соответствующего анализа позволило определить, что в 418 случаях (88 , 99 , 94 %) развития НР аллергологический анамнез был спокойный. Отягощенный анамнез имел место в 41 случае (лекарственная аллергия — 27 случаев, пищевая аллергия — 5 случаев, бытовая — 4 случая, смешанная — 5 случаев НР).

Следующим этапом работы было изучение возрастных категорий пациентов с клиническими проявлениями НР. Наиболее часто осложнения фармакотерапии наблюдались у пациентов в возрастных группах 46–60 лет (151 случай; 29 , 33 , 37 %) и 61–75 лет (182 случая; 35 , 40 , 44 %), что объяснимо повышением уровня заболеваемости АГ в эти возрастные периоды [20].

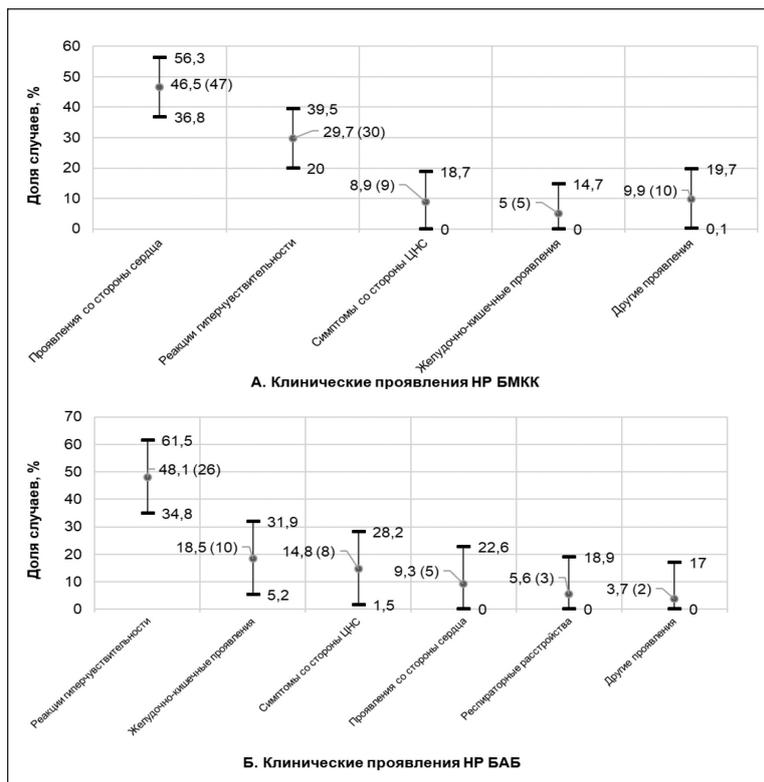
Изучение распределения НР в зависимости от пола пациентов показало, что наиболее часто НР в группе антигипертензивных препаратов возникали у лиц женского пола — 329 случаев (67 , 72 , 76 %), в остальных 130 (24 , 28 , 33 %) случаях НР наблюдались у лиц мужского пола (табл. 1).

Данные сравнительного анализа показали, что распределение между мужчинами и женщинами в изучаемой группе статистически значимо отличается от распределения в других фармакотерапевтических группах ($\chi^2 = 38,41$, $p < 0,0001$). С нашей точки зрения, это объясняется преобладанием женщин в возрастных группах старше 46 лет, а также возможно большей приверженностью пациентов женского пола к лечению [21].

Анализ назначаемых одновременно с антигипертензивными препаратами сопутствующих ЛС является важным для оценки ПСС между приемом препарата и возникающей НР (рис. 6). Стоит отметить, что назначение 5 и более ЛС может рассматриваться как явление полипрагмазии, которое клинически проявляется не только снижением эффективности фармакотерапии, но и значительным повышением риска развития НР ЛС в результате их лекарственного взаимодействия [22]. Частота случаев возникновения НР на фоне полипрагмазии для антигипертензивных препаратов составила 31 случай ($4,6$, $6,8$, $9,4$ %).

Рассмотрение исходов НР представленных групп ЛС показало, что угроза жизни при их применении возникла в 20 случаях ($2,9$, $4,4$, $6,6$ %), развитие временной нетрудоспособности наблюдалось в 24 случаях НР ($3,4$, $5,2$, $7,7$ %), госпитализация амбулаторных больных в результате развития НР ЛС потребовалась

Рисунок 5. Клинические проявления нежелательных реакций при применении препаратов групп блокаторов медленных кальциевых каналов (А) и β-адреноблокаторов (Б)



Примечание: НР — нежелательные реакции; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; β-АБ — β-адреноблокаторы; ЦНС — центральная нервная система. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПАЦИЕНТОВ

Группа		Всего	Женщины	Мужчины	Неизвестно	Соотношение по полу (м/ж)
ЛП для терапии АГ	n	459	329	130	0	2,1 ^{2,5} _{3,1}
	f	100%	72 ₇₆ %	28 ₃₃ %	0 _{0,8} %*	
Другие	n	6498	3811	2468	219	1,46 ^{1,54} _{1,62}
	f	100%	57 ₆₀ %	37 ₃₉ %	2,9 _{3,4} _{3,8} %	
Всего	n	6957	4140	2598	219	1,5 ^{1,6} _{1,7}
	f	100%	58 ₆₁ %	36 ₃₇ ₃₉ %	2,8 _{3,1} _{3,6} %	

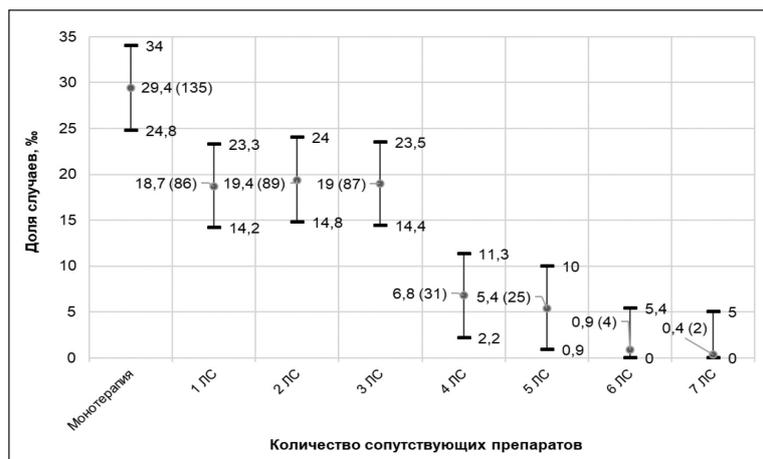
Примечание: ЛП — лекарственный препарат; АГ — артериальная гипертензия; * — представлена верхняя граница 95-процентного доверительного интервала.

в 15 случаях (1,8_{3,3}^{3,3}%), а в 13 случаях (1,5_{2,8}^{4,8}%) пациентам потребовалось продление сроков госпитализации. В остальных 387 случаях (81₈₄⁸⁸%) НР были несерьезными и не вызывали вышеперечисленных последствий.

Результаты первого этапа анализа карт-извещений о НР ЛС показали, что среди основных групп ЛС, применяющихся при АГ, наиболее часто НР

возникают при применении средств, влияющих на активность РААС. Проявлениями таких НР в большинстве случаев были сухой кашель и першение в горле, что объяснимо механизмом действия данных групп ЛС и совпадает с данными литературы [23, 24]. Стоит отметить, что основной категорией лиц, подверженных развитию НР, были лица женского пола в возрасте от 45 до 75 лет.

Рисунок 6. Распределение случаев нежелательных реакций, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, по количеству сопутствующих лекарственных средств



Примечание: ЛС — лекарственные средства. Представлены средние значения долей от общего количества во всех проанализированных группах (\bar{x}) и границы 95-процентных доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

Следующий этап исследования был направлен на изучение тяжести и предотвратимости НР, а также на определение ПСС между приемом ЛС и НР, возникающих при применении исследуемых групп препаратов.

Результаты анализа тяжести НР, проведенного в соответствии с методом Карча–Лазаньи для препаратов, влияющих на РААС (304 случая, рис. 7), показал следующие результаты: малые (легкой степени тяжести) НР наблюдались в 186 случаях ($_{56}^{61}_{67}$ %), средней степени тяжести — в 106 случаях ($_{30}^{35}_{41}$ %), тяжелые НР наблюдались значительно реже — в 12 случаях ($_{2,1}^{3,9}_{6,8}$ %). При проведении анализа тяжести НР ЛС с помощью критериев Хартвига–Зигеля получены сходные результаты ($_{55}^{61}_{66}$ %, $_{30}^{36}_{41}$ %, $_{1,8}^{3,6}_{6,4}$ % соответственно). Проведение анализа в соответствии с балльной шкалой LDS позволило получить следующие результаты: НР легкой степени тяжести (от 1 до 4 баллов) наблюдались в 274 случае ($_{86}^{90}_{93}$ %), средней степени тяжести (от 5 до 7 баллов) — в 21 случае ($_{4,3}^{6,9}_{10,4}$ %), а тяжелые НР (8 и более баллов) — в 9 случаях ($_{1,4}^{3,0}_{5,5}$ %). Стоит отметить отсутствие летальных случаев развития НР при применении лекарственных препаратов, влияющих на РААС.

Результаты анализа тяжести НР в соответствии с методом Карча–Лазаньи для препаратов группы БМКК (101 случай, рис. 8) были следующими: малые НР наблюдались в 60 случаях НР ($_{49}^{59}_{69}$ %), средней степени тяжести — в 33 случаях ($_{24}^{33}_{43}$ %), тяжелые — в 8 случаях ($_{3,5}^{7,9}_{15,0}$ %). Анализ тяжести НР, проведенный в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля, показал аналогичные результаты: НР легкой степени тяжести были выявлены в 61 случае

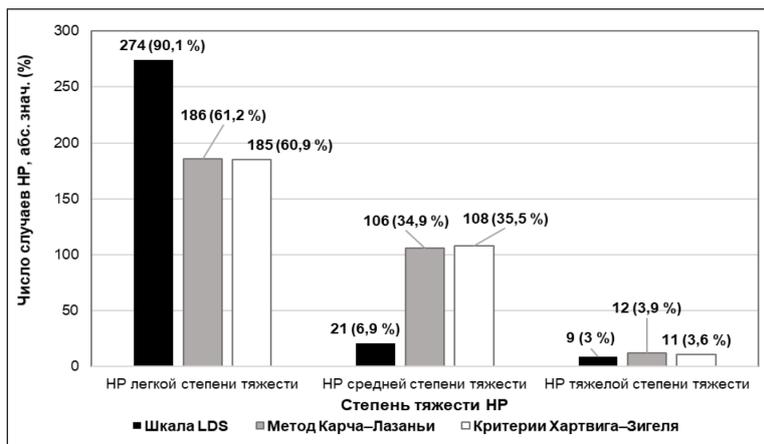
($_{50}^{60}_{70}$ %), средней степени тяжести — в 32 случаях ($_{23}^{32}_{42}$ %), тяжелой — в 8 случаях ($_{3,5}^{7,9}_{15,0}$ %). Итоги оценки степени тяжести НР в соответствии с балльной шкалой LDS составили $_{78}^{86}_{92}$ %, $_{6,3}^{11,9}_{19,8}$ % и $_{0,2}^{1,9}_{7,0}$ % соответственно.

Изучение тяжести НР, возникающих при применении препаратов группы β -адреноблокаторов (54 случая), выявило, что в соответствии с методом Карча–Лазаньи НР легкой степени тяжести наблюдались в 26 случаях ($_{34}^{48}_{62}$ %), средней степени тяжести — в 24 случаях ($_{31}^{44}_{59}$ %), тяжелые НР — в 4 случаях ($_{2,1}^{7,4}_{17,9}$ %). Определение степени тяжести НР в соответствии с критериями Хартвига–Зигеля дало аналогичные результаты: НР легкой степени тяжести наблюдалось в 27 случаях ($_{36}^{50}_{64}$ %), средней тяжести — в 23 случаях ($_{29}^{43}_{57}$ %), тяжелые — в 4 случаях ($_{2,1}^{7,4}_{17,9}$ %). В соответствии с балльной шкалой LDS НР легкой степени тяжести наблюдались в 47 случаях ($_{75}^{87}_{95}$ %), средней степени — в 5 случаях ($_{3,1}^{9,3}_{20,3}$ %), тяжелые НР — в 2 случаях ($_{0,5}^{3,7}_{12,7}$ %).

Проведенный анализ согласия методов оценки тяжести показал, что общая согласованность может быть расценена как средняя, так как к Флейсса–Ни–Ландиса равна $0,5 \pm 0,02$ ($p < 0,0001$). Согласие методов Карча–Лазаньи и Хартвига–Зигеля плохо соотносилось с оценкой по балльной шкале LDS, но при этом их согласованность между собой была очень хорошей (табл. 2).

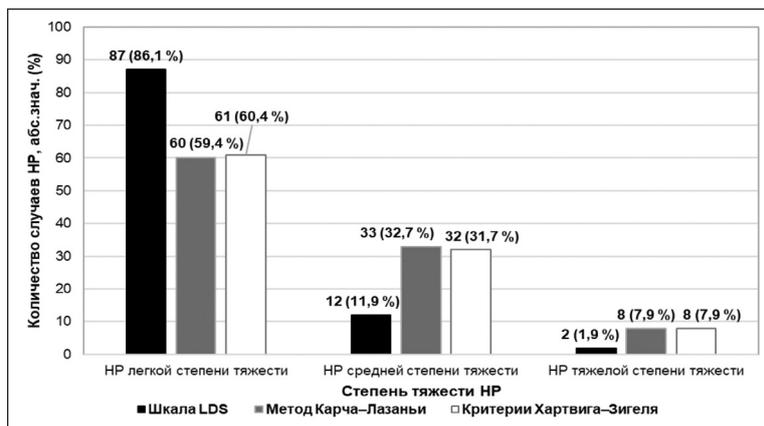
Дополнительным методом анализа карт-извещений о НР при применении β -адреноблокаторов, БМКК, а также средств, влияющих на РААС, стала оценка их предотвратимости с использованием критериев Schumock and Thornton, Hallas и теста

Рисунок 7. Сравнительная диаграмма степени тяжести нежелательных реакций, возникающих при применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему



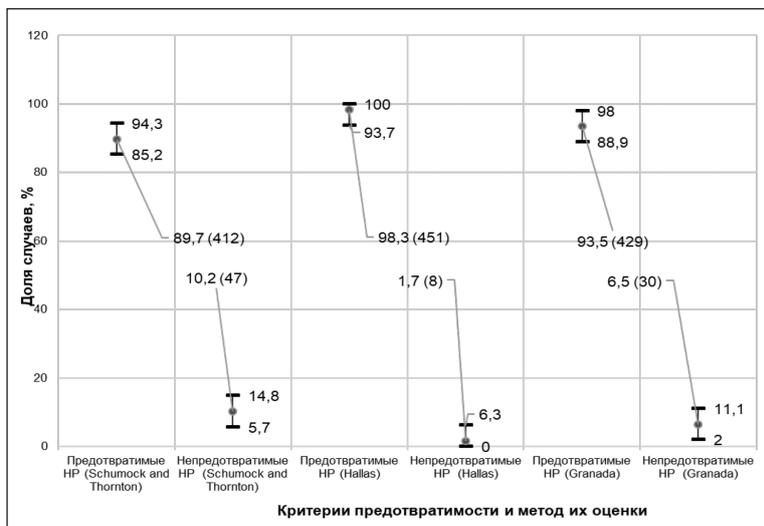
Примечание: НР — нежелательные реакции. Результат оценки критериев согласия методов представлен в тексте.

Рисунок 8. Сравнительная диаграмма степени тяжести нежелательных реакций, возникающих при применении блокаторов медленных кальциевых каналов



Примечание: НР — нежелательные реакции. Результат оценки критериев согласия методов представлен в тексте.

Рисунок 9. Оценка предотвратимости нежелательных реакций, возникающих при применении антигипертензивных препаратов



Примечание: НР — нежелательные реакции. Представлены средние значения долей от общего количества во всех проанализированных группах (f) и границы 95-процентных доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n). Результат оценки критериев согласия представлен в тексте.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА СОГЛАСИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ

Показатель	Баллы LDS	Критерии Хартвига–Зигеля	Метод Карча–Лазаньи
Баллы LDS	–	$_{0,18} 0,24_{0,3}$	$_{0,19} 0,25_{0,31}$
Критерии Хартвига–Зигеля	$P < 0,0001$	–	$_{0,9} 0,98_{1,1}$
Метод Карча–Лазаньи	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	–

Примечание: представлены значения невзвешенной к Коуэна.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА СОГЛАСИЯ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ПРЕДОТВРАТИМОСТИ

Показатель	Критерии Schumock and Thornton	Критерии Hallas	Тест Granada
Критерии Schumock and Thornton	–	$_{0,2} 0,26_{0,33}$	$_{0,58} 0,67_{0,75}$
Критерии Hallas	$P < 0,0001$	–	$_{0,25} 0,33_{0,4}$
Тест Granada	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	–

Примечание: представлены значения невзвешенной к Коуэна.

Granada. Результаты изучения предотвратимости НР для всех перечисленных групп препаратов показали, что в большинстве случаев НР были непредотвратимыми, то есть не могли быть предотвращены какими-либо рациональными методами (рис. 9).

Результаты анализа согласия отдельных методов (к Коуэна) представлены в таблице 3. Согласие всех трех методов между собой было выражено средне (к Коуэна–Флейсса–Кьюзака = $0,45 \pm 0,02$, $p < 0,0001$). Наиболее высокий показатель согласия, который можно расценить как хороший, наблюдался между методами Hallas и Granada.

В соответствии с планом исследования, следующий этап работы был посвящен изучению ПСС между приемом препарата и возникшей НР с использованием алгоритма Наранжо (рис. 10) и Карча–Лазаньи.

Определение ПСС в соответствии с алгоритмом Карча–Лазаньи дало следующие результаты: для препаратов, влияющих на РААС, частота случаев определенной ПСС составила 18 случаев ($_{3,5} 5,9_{9,2}$ % от всех случаев НР на препараты, влияющие на РААС), вероятной ПСС — 43 случая ($_{10,4} 14,1_{18,6}$ %), возможной — 124 случая ($_{35} 41_{47}$ %), условной ПСС — 110 случаев ($_{30,8} 36,2_{41,9}$ %), маловероятной ПСС — 9 случаев ($_{1,4} 3,0_{5,5}$ %). Распределение категорий степени достоверности ПСС для случаев НР, вызванных препаратами группы БМКК и β -АБ, представлено на рисунке 11.

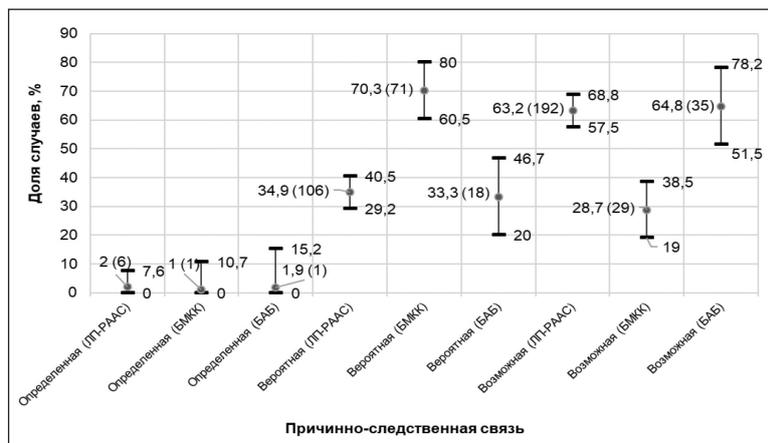
Необходимо отметить, что оба выбранные нами метода определения степени достоверности плохо согласуются друг с другом (к Коуэна = $_{0,11} 0,15_{0,19}$; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Анализ тяжести и предотвратимости НР, возникающих при применении антигипертензивных препаратов, показал, что в большинстве случаев имели место непредотвратимые НР легкой степени тяжести. Изучение ПСС между приемом препаратов групп β -АБ, БМКК, средств, влияющих на РААС, и возникающими при их применении НР, показало, что наиболее часто ПСС была возможной, что могло быть связано с одновременным назначением с подготавливаемым препаратом 2 и более лекарственных препаратов.

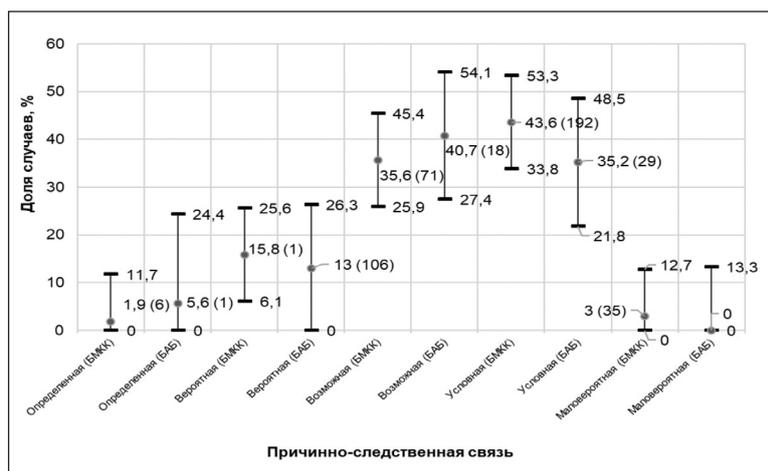
Полученные нами данные схожи с данными других исследователей, изучающих проблемы безопасности антигипертензивных препаратов. Так, в статье М. В. Леоновой и соавторов (2010) был проведен анализ НР препаратов группы ИАПФ, среди которых преобладали расстройства дыхательной системы (71,6% пациентов), ЦНС (51,2%) и проявления со стороны кожных покровов (21%). Выбор данной группы препаратов для анализа был обусловлен наибольшими показателями частоты развития НР при их применении (43%) [25]. Высокую частоту развития НР со стороны препаратов, влияющих на РААС, подтверждают также ретроспективные исследова-

Рисунок 10. Причинно-следственная связь препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, блокаторов медленных кальциевых каналов и β-адреноблокаторов (алгоритм Наранжо)



Примечание: ЛП — лекарственный препарат; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; БАБ — β-адреноблокаторы. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95-процентных доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

Рисунок 11. Причинно-следственная связь препаратов группы блокаторов медленных кальциевых каналов и β-адреноблокаторов (алгоритм Карча–Лазаньи)



Примечание: БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; БАБ — β-адреноблокаторы. Представлены средние значения долей от общего количества в группе (f) и границы 95% доверительных интервалов, в скобках указано абсолютное количество случаев (n).

дования, проведенные Т. М. Alhawassi и коллегами (2018) у 503 пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет), принимающих антигипертензивную терапию [26]. Исследования, проведенные А. О. Olowofel с соавторами (2017) в клиниках Нигерии у пациентов с АГ, выявили высокую частоту развития НР при применении диуретиков (27,9%) и незначительно сниженные показатели количества НР при применении групп БМКК и ИАПФ (по 26,8%). Клинические проявления НР в данном исследовании были сопоставимы с полученными нами результатами: у пациентов, принимающих препараты группы БМКК, преобладали нарушения со стороны ЦНС, а в группе ИАПФ — со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля [27].

Среди недостатков данной работы следует отметить использование метода спонтанных сообщений, который в условиях отсутствия данных о региональных поставках ЛС и величине экспозиции лекарственными препаратами вследствие их широкого амбулаторного потребления остается единственным применимым методом сбора информации о НР. Существенным недостатком метода является недостаточная активность врачей в информировании органов фармаконадзора, невозможность установления частоты возникновения НР и, соответственно, их сравнения, низкая эффективность выявления отсроченных последствий [28].

Заключение

Изучение НР антигипертензивных препаратов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, за 2011–2018 годы позволило определить, что наиболее часто развитие НР, о которой врачи информировали регулятора, было ассоциировано с применением пациентами препаратов группы ИАПФ. «Лидерами» по частоте развития НР в этой группе были препараты эналаприл и лизиноприл. Среди основных проявлений НР ИАПФ стоит выделить нарушения со стороны дыхательной системы в виде сухого кашля, а также аллергические реакции различной степени тяжести. Стоит отметить также высокую частоту развития НР при применении БМКК, основными проявлениями которых были нарушения со стороны ССС в виде периферических отеков и изменения частоты сердечных сокращений.

Проведение анализа тяжести НР с использованием различных методов (метод Карча–Лазаньи, балльная шкала LDS, критерии Хартвига–Зигеля) позволило определить, что большинство зарегистрированных случаев НР на антигипертензивные препараты являлись реакциями легкой степени тяжести. Стоит отметить, что общая согласованность отдельных методов анализа между собой была очень хорошей.

Изучение предотвратимости возникающих случаев развития НР, проведенное с использованием критериев Schumock and Thornton, Hallas и теста Granada, позволило выявить, что большинство из них не могли быть предотвращены.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Cardiovascular diseases. World Health Organization. [cited 2019 November 5]. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-й пересмотр. М., 2010. [Электронный ресурс]. URL: www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf [Russian Medical Society for Arterial Hypertension. All-russian scientific society of Cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations. 4th Version. Moscow, 2010. Cited 2019 March 2. In Russian]. Available from: www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf
3. Аксенов В. А., Власов В. В. Нужно ли лечить артериальную гипертензию 1-й степени? *Терапия*. 2016;1(5):58–66. [Aksenov VA, Vlasov VV. Should we treat grade I hypertension? *Therapy*. 2016;1(5):58–66. In Russian].
4. Андреева Г. Ф., Деев А. Д., Горбунов В. М. Воздействие лизиноприла и эналаприла на качество жизни и суточный профиль артериального давления больных стабильной артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006;2:32–36. [Andreeva GF, Deev AD, Gorbunov VM. Effect of Lisinopril and Enalapril on quality of life and blood pressure daily profile in patients with stable arterial hypertension. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;2:32–36. In Russian].

5. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36(3):23–26.

6. Марцевич С. Ю. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. М., 2011. 76 с. [Marceevich SYu. The effectiveness and safety of drug therapy in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Recommendations of VNOK. M., 2011. 76 p. In Russian].

7. Rawlins M. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;1(26):1–5. doi:10.1111/j.1365-2125.1988.tb03356.x

8. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Под ред. А. В. Астаховой, В. К. Лепяхина. 2-е изд. М.: ЭКСМО, 2008. 256 с. [Astahova AV, Lepahin VK. Drugs. Adverse reactions and safety monitoring. Edited by AV Astahova, VK Lepahin. 2nd edition. M.: EКСМО, 2008. 256 p. In Russian].

9. Structure and principles. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [cited 2019 November 25]. [Electronic resource]. URL: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/

10. Talbot J, Aronson JK. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. 750 p.

11. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *J Am Med Assoc*. 1997;277(4):301–306. doi:10.1001/jama.1997.03540280039031

12. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2611–2616.

13. Петров А. В., Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Егорова Е. А., Коняева Е. И. Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия*. 2018;1:6–9. [Petrov AV, Matveyev AV, Krashennnikov AYе, Yegorova YeA, Konyayeva EI. Analysis of adverse reactions severity in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs according to the messages received in 2011–2016 in the Republic of Crimea. *Effectivnaya Farmakoterapiya. Rheumatologiya, Traumatologiya i Orthopedia = Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology and Orthopedia*. 2018;1:6–9. In Russian].

14. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reaction. *Hosp Pharm*. 1992;27(6):538.

15. Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology department: frequency and avoidability. *J Intern Med*. 1990;228(4):379–384.

16. Журавлева М. В., Романов Б. К., Городецкая Г. И., Муслимова О. В., Крысанова В. С., Демченкова Е. Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. doi:10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119 [Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova Eu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Safety Risk Pharmacother*. 2019;7(3):109–119. doi:10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119. In Russian].

17. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации. Под ред. М. В. Журавлевой. М., 2019. 42 с. [The standard operating procedure for monitoring the effectiveness and safety of drugs in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow for general practitioners and paramedical personnel. Guidelines. Ed. by MV Zhuravleva. M., 2019. 42 p. In Russian].

18. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 2011. John Wiley & Sons, Ltd. 732 p.

19. Fitzpatrick S, Scott A. Quick simultaneous confidence interval for multinomial proportions. *J Am Statist Associat.* 1987;82(399):875–878.

20. Карабаева А. И., Каусова Г. К., Турланов К. М., Абильдаева Г. А. Этиология, патогенез, клиническая картина артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Вестник КазНМУ.* 2013;4(1):71–74. [Karabayeva AI, Kausova GK, Turlanov KM, Abildayeva GA. Peculiarity of aetiology, pathogenesis and clinical course of arterial hypertension of old patients. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU.* 2013;4(1):71–74. In Russian].

21. Leonelo E. Bautista, predictors of persistence with anti-hypertensive therapy: results from the NHANES. *Am J Hypertens.* 2008;21(2):183–188. doi:10.1038/ajh.2007.33

22. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и решения. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 272 с. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: problems and solutions. Tutorial. 2nd ed., corr. and suppl. SPb.: CzOP “Professija”, 2018. 272 p. In Russian].

23. Фролова Е. Ф. Артериальная гипертензия. Российский семейный врач. 2016;20(2):6–18. [Frolova EF. Hypertension. *Russian Family Doctor.* 2016;20(2):6–18. In Russian].

24. Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Киселева Н. М., Егорова Е. А., Дормидор А. Г. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях у лиц, страдающих ИБС, в Республике Крым. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):26–32. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-26-32 [Matveev AV, Krashenninikov AE, Kiseleva NM, Egorova EA, Dormidor AG. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions in patients with coronary artery disease in the Republic of Crimea. *Complex Issues Cardiovasc Diseases.* 2018;7(4):26–32. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-26-32. In Russian].

25. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Галицкий А. А., Амагзаева В. Ю., Бурделова Н. Н. Характеристика нежелательных лекарственных реакций ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(4):412–417. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-412-417 [Leonova MV, Belousov DY, Galitskiy AA, Amagzaeva VYu, Burdelova NN. Side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2010;16(4):412–417. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-412-417. In Russian].

26. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Antihypertensive-related adverse drug reactions among older hospitalized adults. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(2):428–435. doi:10.1007/s11096-017-0583-7

27. Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med.* 2017;16(3):114–119. doi:10.4103/aam.aam_6_17

28. Умерова А. Р., Дементьева В. В. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. Астраханский медицинский журнал. 2009;4(2):52–56. [Umerova AR,

Dement'eva VV. Monitoring of harmful adverse reactions of medicinal products. *Astrakhanskiy Med J.* 2009;4(2):52–56. In Russian].

Информация об авторах

Матвеев Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, исполнительный директор АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора», доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», ORCID: 0000–0002–6636–3950;

Крашенинников Анатолий Евгеньевич — кандидат фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора», ORCID: 0000–0002–7791–6071;

Ушаков Алексей Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», ORCID: 0000–0002–7020–4442;

Егорова Елена Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», ORCID: 0000–0003–4012–2523.

Дормидор Артур Геннадьевич — директор Центра патологии органов кровообращения, ORCID: 0000–0002–3763–2680.

Author information

Alexander V. Matveev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S. I. Georgievskiy, Vernadsky Crimean Federal University, ORCID: 0000–0002–6636–3950;

Anatoly E. Krashenninikov, PhD in Pharmaceutical Sciences, CEO, Autonomous Non-commercial Organization “National Pharmacovigilance Research Center”, ORCID: 0000–0002–7791–6071;

Alexey V. Ushakov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine № 1, Medical Academy named after S. I. Georgievskiy, Vernadsky Crimean Federal University, ORCID: 0000–0002–7020–4442;

Elena A. Egorova, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Medical Academy named after S. I. Georgievskiy, Vernadsky Crimean Federal University, ORCID: 0000–0003–4012–2523;

Artur G. Dormidor, Director, Center for Blood Circulation Pathology, ORCID: 0000–0002–3763–2680.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12.132

Случай первичной диагностики выраженной коарктации аорты у взрослого пациента

**Ю. В. Вахненко, И. Е. Доровских, Д. С. Поляков,
Е. Н. Гордиенко, О. Н. Бруева**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия»,
Благовещенск, Россия

Контактная информация:
Вахненко Юлия Викторовна,
ФГБОУ ВО Амурская ГМА,
ул. Горького, д. 95, Благовещенск,
Россия, 675000.
Тел.: 8(4162)31–90–32.
E-mail: gen-45@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
20.06.20 и принята к печати 23.12.20.*

Резюме

При естественном течении постдуктальной коарктации аорты средняя продолжительность жизни больного составляет 30 лет. Качество жизни во многом зависит от выраженности сужения, наличия открытого артериального протока и развития коллатералей, обеспечивающих кровотоки в бассейне нисходящей аорты. Для взрослых больных характерны гипертензионный синдром, боли в сердце стенокардитического характера, аритмии и сердечная недостаточность. Патология диагностируется с помощью двухмерной эхокардиографии с цветовой доплерографией, возможности которой расширяет трех- и четырехмерная ультразвуковая реконструкция. Полученные данные существенно уточняет и дополняет магнитно-резонансная или контрастная мультиспиральная компьютерная томография. Своевременно и правильно поставленный диагноз может спасти жизнь пациенту или значительно улучшить ее качество, предотвратив последствия стойкой артериальной гипертензии и развитие сердечной недостаточности. В настоящей работе рассматривается клинический случай выраженной коарктации аорты, впервые диагностированной у мужчины в возрасте 30 лет, ранее наблюдавшегося с диагнозом «Гипертоническая болезнь», несмотря на имеющиеся признаки гипоксемии нижней половины туловища. Обсуждается алгоритм обследования подобных больных, обеспечивающий эффективную диагностику данного порока с целью предупреждения его осложнений.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, коарктация аорты, артериальная гипертензия, механизмы компенсации

Для цитирования: Вахненко Ю. В., Доровских И. Е., Поляков Д. С., Гордиенко Е. Н., Бруева О. Н. Случай первичной диагностики выраженной коарктации аорты у взрослого пациента. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):229–238. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-229-238

Case of primary diagnosis of pronounced aortic coarctation in an adult patient

**J. V. Vakhnenko, I. E. Dorovskikh, D. S. Polyakov,
E. N. Gordienko, O. N. Bruyeva**
Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

Corresponding author:
Julia V. Vakhnenko,
Amur State Medical Academy,
95 Gorky str., Blagoveshchensk,
675000 Russia.
Phone: 8(4162)31-90-32.
E-mail: gen-45@rambler.ru

Received 20 June 2020;
accepted 23 December 2020.

Abstract

In the natural course of postductal aortic coarctation, the average life expectancy of the patient is 30 years. The quality of life depends largely on the severity of narrowing, the presence of an open arterial duct and the development of collaterals providing blood flow in the descending aortic basin. Adult patients are characterized by hypertension syndrome symptomatic angina pectoris arrhythmias and heart failure. Pathology is diagnosed by means of two-dimensional echocardiography with color dopplerography and three-dimensional and four-dimensional ultrasonic reconstruction. The obtained data are significantly refined and supplemented by magnetic resonance or contrast multispiral computer tomography. Timely and correct diagnosis can save a patient's life or significantly improve its quality, preventing the consequences of persistent hypertension and the development of heart failure. The present paper considers a clinical case of pronounced aortic coarctation, first diagnosed in a man aged 30 years, previously observed with a diagnosis of hypertension, despite the signs of hypoxemia of the lower half of the trunk. The algorithm of examination is discussed, which provides timely diagnosis of this defect in order to prevent its complications.

Key words: congenital heart disease, aortic coarctation, hypertension, compensation mechanisms

For citation: Vakhnenko JV, Dorovskikh IE, Polyakov DS, Gordienko EN, Bruyeva ON. Case of primary diagnosis of pronounced aortic coarctation in an adult patient. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):229-238. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-229-238

Введение

Коарктация аорты представляет собой ее врожденное сегментарное сужение разной степени выраженности. Удельный вес этой патологии среди детей первого года жизни составляет по разным данным до 6–15% всех врожденных пороков сердца. Самой распространенной является коарктация аорты, располагающаяся в области ее перешейка на отрезке от левой подключичной артерии до первой пары межреберных артерий (80–98%) [1–3].

Наряду с классической теорией дуктальной петли (J. Skoda, 1855) и теорией потока (A. Rudolf, 1972) существуют результаты целого ряда исследований, подтверждающие мультифакториальный генез об-

структивных аномалий аорты с нарушением ее формирования на 6–7-й неделях беременности [4]. Среди предрасполагающих факторов называют профессиональные вредности в анамнезе отцов больных детей (19%), патологическую беременность, осложненную экстрагенитальными заболеваниями (16,7%), юный (до 16 лет) или зрелый (более 41 года) возраст матери, регулярное употребление алкоголя, наркотических веществ, кофе, табака, оральных контрацептивов в период беременности, ДНК-вирусные инфекции (преимущественно герпетические). Обструктивные изменения аорты имеют место у 35% пациентов с наследственной патологией, например, синдромами Шерешевского–Тернера, Дауна, Нунан,

Эдвардса, Goldenchar, Ди Джорджии, Вильямса-Бойрена, что подтверждает участие генетических факторов в их развитии [5, 6].

В отдельных исследованиях сообщается о семейных случаях наследования обструкции выходного тракта левого желудочка. Отмечено, что в 80% случаев коарктация аорты диагностируется параллельно с двустворчатым аортальным клапаном, что позволяет предположить общие механизмы развития этих пороков. Одним из них является мутация гена NOTCH1, регулирующего дифференцировку клеток-предшественников вторичного сердечного поля (SHF — second heart field), дающих начало выходному отделу левого желудочка [7, 8].

Абсолютное большинство пациентов с естественным течением коарктации преаортального типа погибает в первый год жизни, а ее средняя продолжительность у больных с постдуктальной коарктацией, не подвергавшихся хирургическому лечению, составляет 30 лет [9, 10]. Несвоевременная хирургическая коррекция порока приводит к хронизации артериальной гипертензии (АГ), развитию ее осложнений, формированию сердечной, а затем и полиорганной недостаточности [11, 12]. Доказано, что при выраженной некорригированной коарктации происходят функциональные, а позднее — необратимые органические изменения различных тканевых структур почек, активация ренальных механизмов повышения давления, стабилизация и прогрессирование АГ [13–15]. Поэтому послеоперационная нормотония при хирургическом вмешательстве по поводу коарктации аорты в зрелом возрасте имеет место лишь у незначительной группы пациентов, в то время как удельный вес нормотензивных лиц, прооперированных в детстве, составляет от 48 до 70%, хотя сведения о распространенности АГ после реконструкции аорты весьма неоднородны [16–22].

При коарктации аорты существуют два режима кровообращения: проксимально от нее регистрируются расширение и переполнение артериальных сосудов, повышенное артериальное давление (АД), обусловленное увеличением массы циркулирующей крови, минутного объема сердца и усиленной работой левого желудочка, а также компенсаторной активацией почечных прессорных механизмов и нейроэндокринных факторов в ответ на АГ нижней половины туловища. Дистальнее места обструкции наблюдаются обратные изменения. Кровоснабжение нижней половины туловища во многом определяется состоянием коллатерального кровотока, в котором могут участвовать внутренние грудные артерии, III–IX межреберные артерии, нижние эпигастральные артерии, лопаточные артерии, артерии

средостения. Эти особенности гемодинамики объясняют характерные жалобы больных с коарктацией аорты старшего возраста на головные боли, головокружения, давящие боли в сердце, нарушение ритма, носовые кровотечения, плохую переносимость физических нагрузок, «зябкость» нижних конечностей, слабость в мышцах ног, их быструю утомляемость. К летальному исходу в этой группе приводят застойная сердечная недостаточность и тяжелое поражение коронарных сосудов (25%), расслоение аорты (21%), бактериальный эндокардит (18%), геморрагический инсульт (12%). Образующиеся дистальнее места сужения тромбы являются причиной тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения. Многие больные с коарктацией аорты подвержены раннему атеросклерозу аорты и коронарных артерий, который становится причиной стенокардии и инфаркта миокарда в молодом возрасте. Выделяют 5 периодов естественного течения коарктации аорты: первый (критический) соответствует первому году жизни больного и характеризуется наиболее высокой смертностью; второй (период адаптации) включает промежуток от 1 года до 5 лет, когда впервые появляются жалобы на головные боли, одышку, общую слабость, боли в нижних конечностях при физических нагрузках. Однако незначительная выраженность этих симптомов на данном этапе затрудняет диагностику порока. Третий период (компенсации) продолжается до 15 лет и также характеризуется малой выраженностью жалоб. Четвертый период (относительной декомпенсации) приходится на период полового созревания, когда проявления заболевания становятся более яркими, что вынуждает больного обратиться к врачу. Наконец, пятый период (декомпенсации) соответствует возрастному промежутку 20–40 лет, то есть возрасту средней продолжительности жизни при естественном течении постдуктальной коарктации аорты. В это время прогрессируют симптомы АГ и ее осложнений и признаки сердечной недостаточности [23–26].

На сегодняшний день в отношении таких больных подтверждена эффективность рамиприла, который не только нормализует АД, но и улучшает функции эндотелия и эластические свойства крупных артерий и левого желудочка за счет подавления экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии у пациентов после устранения коарктации. Антигипертензивный эффект получен также при применении β-адреноблокаторов и при комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами [27–30].

Получить объективные данные о месте и степени сужения аорты, строении левого желудочка

и его функциях, ослаблении кровотока в брюшной аорте, сопутствующих дефектах перегородок, изменениях клапанов позволяет двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с цветовой доплерографией. Еще большей диагностической ценностью обладает трех- и четырехмерная ультразвуковая реконструкция. ЭхоКГ, в свою очередь, имеет ряд технических ограничений, и полученные с ее помощью данные должны быть дополнены результатами контрастной мультиспиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, которые дают информацию о состоянии аорты и ее ветвей, локализации и протяженности сужения сегментов аорты, наличии и степени гипоплазии дуги аорты, постстенотическом расширении аорты, особенностях строения и расположения артериальных коллатералей и брахиоцефальных артерий [31–33].

В данной работе представлена история болезни пациента, у которого выраженное сужение дуги аорты, послужившее причиной стойкой АГ и ишемического инсульта, впервые диагностировано в 30-летнем возрасте. Ранее он наблюдался с диагнозом «Гипертоническая болезнь».

Наблюдение

Пациент Ш., 30 лет, мужчина с неполным средним образованием, без официального места работы, находился на обследовании в Клинике кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА. Направлен кардиологом районной поликлиники, к которому обратился с жалобами на частые подъемы АД до 200/120 мм рт. ст., сопровождающиеся выраженными головными болями, носовыми кровотечениями, на давящие боли в левой половине грудной клетки без иррадиации при ходьбе на расстояние до 250 метров и в покое, на одышку при аналогичной физической нагрузке, постоянную общую слабость и быструю утомляемость, напряжение в мышцах ног после непродолжительной ходьбы, «зябкость» стоп. Из анамнеза болезни известно, что в раннем детстве у пациента был диагностирован порок сердца, название которого он не помнит, после чего его периодически осматривал педиатр. Утверждает, что никакие лекарства в этот период не назначали. Физкультурой занимался в общей группе, но быстро уставал во время упражнений на выносливость (бег). По состоянию здоровья в армию не призывался. С 20 лет появились головные боли на фоне частых подъемов АД до высоких значений. Эпизодически пользовался капотеном. В возрасте 22 лет на фоне выраженной АГ у больного развился инсульт. Лечился в районной больнице с положительным эффектом в отношении неврологического статуса. Выписные документы не сохранились, поэтому

авторы не располагают информацией о заключении кардиолога, который, согласно общепринятым алгоритмам, должен был осматривать больного с острым нарушением мозгового кровообращения. После выписки при подъемах систолического АД более 180 мм рт. ст. принимал препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В настоящее время адаптирован к показателям АД 160/100 мм рт. ст. В промежуток с 22 до 28 лет у врачей практически не наблюдался, что сам больной связывает с улучшением общего самочувствия, проживанием в отдаленной от районного и областного центров местности, стесненным материальным положением в связи с отсутствием постоянной работы и недостаточной приверженностью к лечению. В течение последних 2 лет подъемы АД стали чаще, присоединились боли в области сердца и одышка при привычных физических нагрузках, ухудшилось общее самочувствие: снизилась работоспособность, появилась постоянная общая слабость. Участковый кардиолог выявил шум в точке Боткина и направил больного в Клинику кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА для исключения патологии аортального клапана.

Существенных особенностей анамнеза жизни нет. Сведений о том, как протекала беременность у матери, получить не удалось. Известно, что на момент родов ей было 22 года. Вредные привычки у родителей пациент отрицает. Наследственность относительно заболеваний сердечно-сосудистой системы, с его слов, не отягощена.

При поступлении общее состояние пациента расценено как среднетяжелое. Рост — 173 см. Масса тела — 65 кг. Индекс массы тела: 21,7 кг/м². Атрофии и гипертрофии отдельных мышечных групп не отмечается. Однако кожа нижних конечностей, по сравнению с верхней половиной туловища, бледная и холодная на ощупь. Пульс на лучевых артериях большой, полный, твердый. Пульсация на артериях нижних конечностей существенно ослаблена. Выраженная пульсация сосудов шеи. Верхушечный толчок высокий, твердый, локализованный. Пульсация межреберных артерий визуально и пальпаторно не определяется. Левая граница сердца смещена кнаружи от нормы на 1,5 см. Тоны сердца громкие, аритмичные за счет редких одиночных экстрасистол. Акцент II тона над аортой. Систолический шум в точке Боткина. Дующий систолический шум в межлопаточном пространстве. Частота сердечных сокращений — 58 уд/мин. АД на руках слева и справа одинаково — 160/100 мм рт. ст. АД на левой и правой ногах 110/70 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Таким образом, при физикальном исследовании выявлены патогномичные признаки

коарктации грудного отдела аорты, что явилось основанием для комплексного обследования пациента.

На электрокардиограмме — признаки выраженной гипертрофии левого желудочка. При холтеровском мониторинге зафиксированы тенденция к тахикардии при физической нагрузке и желудочковые экстрасистолы III градации по Lown.

Выполнена трехмерная чреспищеводная ЭхоКГ (рис. 1–3). Митральный клапан: фиброзное кольцо (ФК) 29 мм. Пик Е 92 см/сек, пик А 52 см/сек. Створки уплотнены, подвижны, регургитация незначительная (0-I). Аорта: ФК 27 мм, диаметр на уровне синусов 39 мм, синотубулярная зона — 34 мм, восходящий отдел аорты лоцируется затруднительно. Пиковый градиент левый желудочек/аорта 10 мм рт. ст., регургитация умеренная (I-II). Vena contracta 4,0 мм. Створки три, уплотнены по краю, имеется неразделенная комиссура между правой и левой коронарными створками. Кровоток изменен. Пиковый градиент в нисходящей аорте 13 мм рт. ст. Кровоток турбулентный. В брюшной аорте кровоток коллатеральный, низкоскоростной. В бедренных артериях кровоток снижен — коллатеральный, остаточный. Пиковая систолическая скорость — 41 см/сек. Трикуспидальный клапан: ФК 29 мм, пик Е 95 см/сек, пик А 46 см/сек. Створки тонкие, подвижные, регургитация незначительная (0-I). Левый желудочек: конечный диастолический объем (КДО)/площадь поверхности тела (ППТ) — 75,8 мл/м², конечный систолический объем (КСО)/ППТ 18,5 мл/м², конечный диастолический размер (КДР)/ППТ 2,92 см/м², конечный систолический размер (КСР)/ППТ 1,69 см/м², ударный объем (УО)/ППТ 57,3 мл/м², фракция выброса 73%. Правый желудочек: КДР/ППТ 1,57 см/м², толщина передней стенки 6 мм, расчетное давление в правом желудочке определить не удалось. Объем левого предсердия/ППТ 19,94 мл/м². Объем правого предсердия/ППТ 19,88 мл/м². Легочная артерия: осмотр затруднен. ФК 19 мм, ствол 19 мм, створки тонкие, подвижные. Пиковый градиент 3,0 мм рт. ст., регургитация незначительная (0-I). Межпредсердная перегородка: сброса нет. Межжелудочковая перегородка: толщина в диастолу 21 мм, характер движения правильный. Задняя стенка левого желудочка: толщина в диастолу 14 мм, экскурсия сохранена. Перикард не изменен. Заключение: исследование выполнено без осложнений. Врожденный порок сердца — функционально двустворчатый аортальный клапан, создающий незначительный стеноз и умеренную регургитацию. Дуга аорты лоцируется затруднительно. Нисходящая аорта лоцируется на протяжении 27 мм, дистальной не лоцируется. Кровоток

Рисунок 1. Двухмерная эхокардиография. Коарктация аорты в нисходящем сегменте (гиперэхогенная тень)

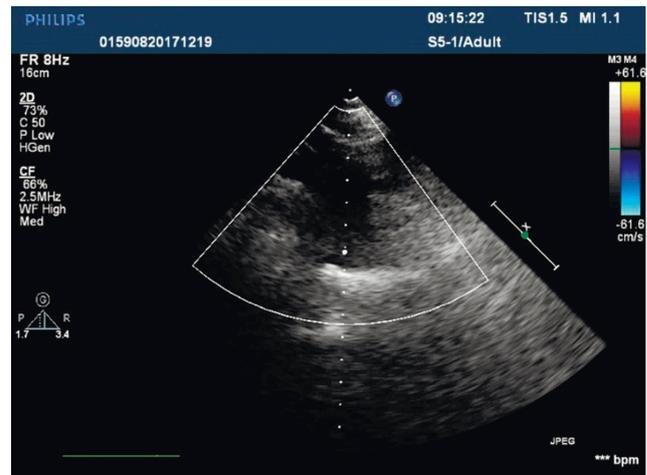


Рисунок 2. Чреспищеводная эхокардиография. Двустворчатый аортальный клапан



Рисунок 3. Двухмерная эхокардиография. Коллатеральный кровоток в брюшной аорте

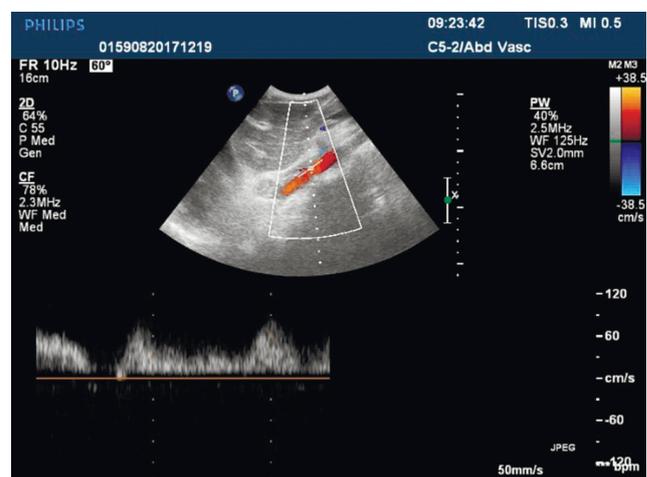


Рисунок 4. Мультиспиральная компьютерная томография. Коарктация аорты (обозначена стрелкой)

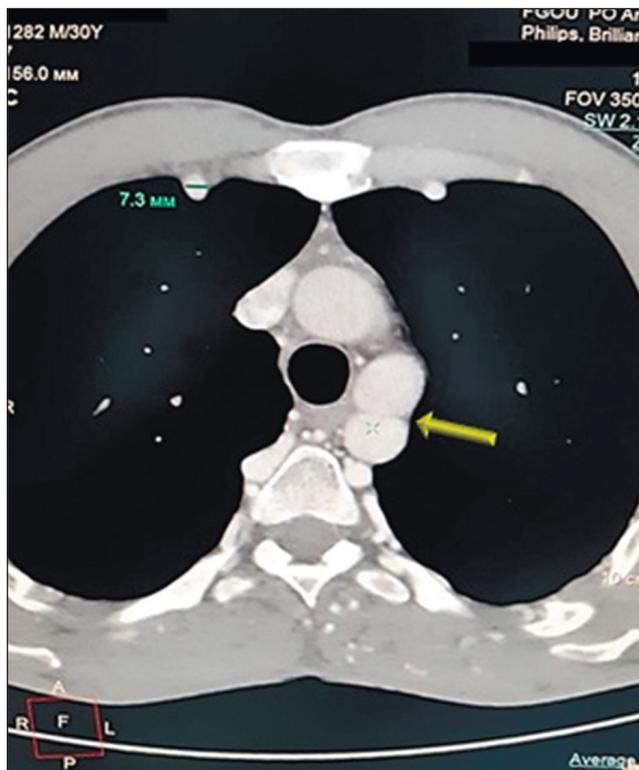
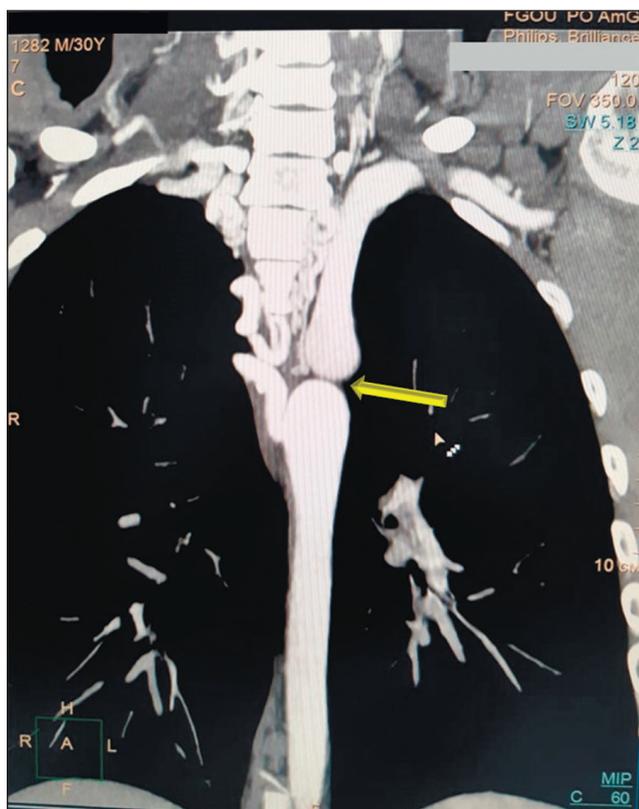


Рисунок 5. Мультиспиральная компьютерная томография. Коарктация аорты (обозначена стрелкой)



в брюшной аорте коллатеральный. Дополнительных образований нет. Перегородки прослежены. Сократительная способность левого желудочка сохранена. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Дополнительные, поперечные трабекулы в средней трети полости левого желудочка. Выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (рис. 4, 5), аорты и подвздошных артерий с контрастным усилением (рис. 6–9). Обнаружена выраженная узурация ребер. Дистальнее артериальной связки имеет место локальное сужение аорты с выраженной облитерацией просвета, вероятно, мембраной. Размеры дистальной части восходящего отдела — 27×24 мм (норма 28×36 мм), на уровне супраренального отдела — 14×14 мм (норма до $20\text{--}25$ мм), инфраренального отдела — 11×11 мм (норма 18×23 мм). Отмечается хорошее развитие обширных коллатералей (диаметр внутренних грудных артерий $5\text{--}6$ мм, межреберных — $7\text{--}8$ мм). Верхние магистральные артерии расширены: плечеголовный ствол 16×17 мм, левая общая сонная артерия 10×11 мм. Диаметр правой и левой подвздошных артерий $8\text{--}9$ мм, бедренных артерий — 6 мм.

При осмотре глазного дна выявлена ангиопатия сетчатки.

Помимо этого, в процессе обследования исключены вазоренальная и эндокринные гипертензии.

На основании анамнеза заболевания, данных физикального осмотра и результатов дополнительных исследований выставлен клинический диагноз: врожденный порок сердца. Коарктация аорты. Функционально двустворчатый аортальный клапан. Умеренная недостаточность аортального клапана. Симптоматическая АГ 3-й степени, риск IV. Желудочковая экстрасистолия III градации по Lown. Хроническая сердечная недостаточность I ст., функциональный класс II.

В стационаре больной получал эналаприл 10 мг 2 раза в день и метопролол $12,5$ мг 3 раза в день. На фоне регулярного приема лекарств и соблюдения охранительного режима самочувствие улучшилось. АД на руках стабилизировалось в пределах $150\text{--}155/85\text{--}90$ мм рт. ст. Боли в сердце стали реже. Однако при умеренной физической нагрузке регистрировался более высокий уровень АД и возобновлялись вышеописанные симптомы. Попытки снизить давление до меньших показателей провоцировали головокружение, дискомфорт за грудиной, усиление зябкости стоп, боли в мышцах голени, что объясняется характером основного заболевания и длительной адаптацией пациента к значе-

Рисунок 6. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением. Коарктация аорты (обозначена стрелкой). Выраженные коллатерали

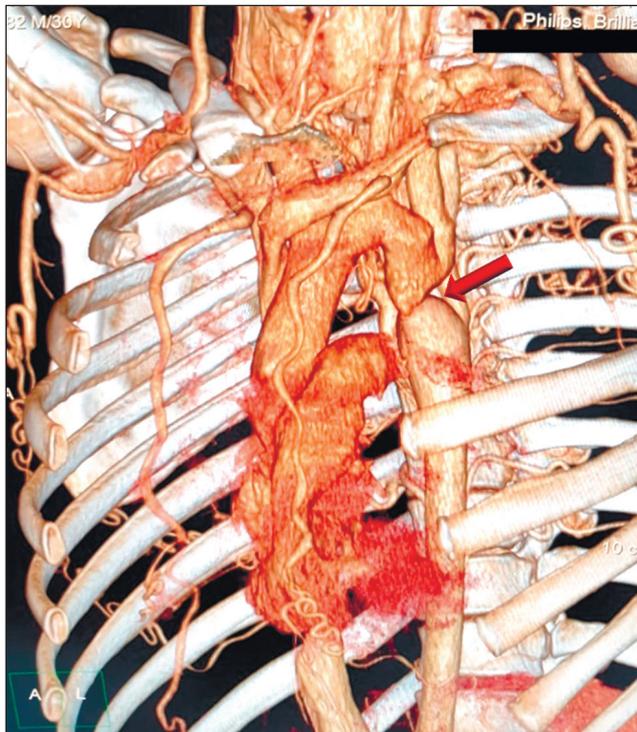


Рисунок 8. Мультиспиральная контрастная компьютерная томография с контрастным усилением. Коарктация аорты и развитая коллатеральная сеть

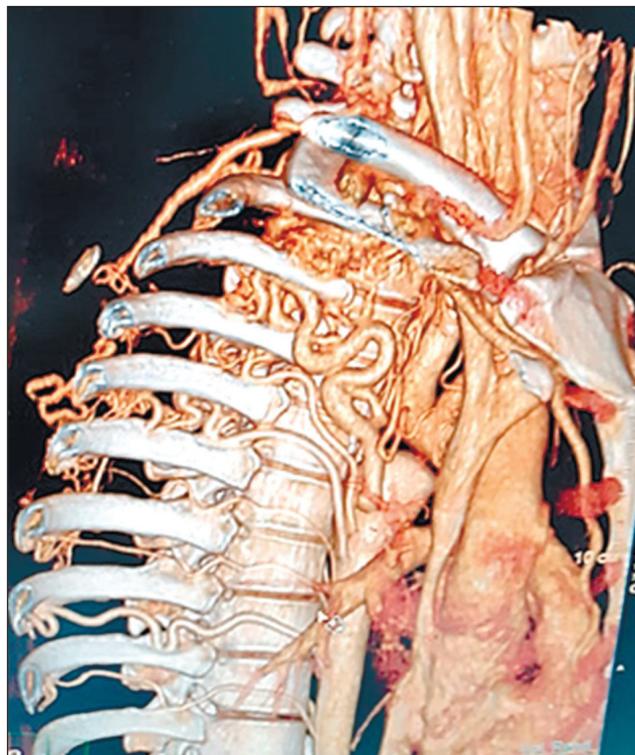
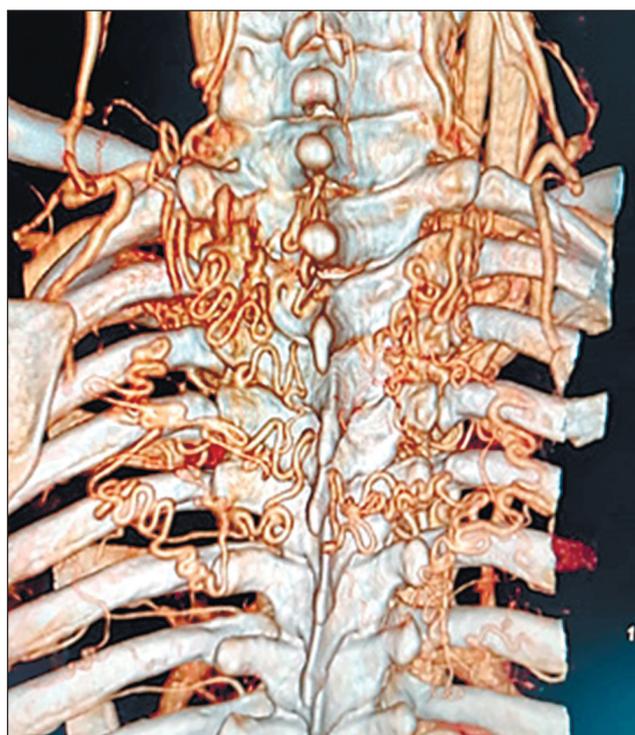


Рисунок 7. Мультиспиральная контрастная компьютерная томография с контрастным усилением. Коарктация аорты (обозначена стрелкой)



Рисунок 9. Мультиспиральная контрастная компьютерная томография с контрастным усилением. Выраженная сеть коллатералей



ниям 160/100 мм рт. ст. Выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства с рекомендациями явиться в Клинику кардиохирургии через месяц для коррекции консервативной терапии и выполнения хирургической операции.

Заключение

Представленная история болезни демонстрирует один из достаточно редких случаев выраженной коарктации дуги аорты, когда пациент без специального медицинского вмешательства фактически приблизился к последнему периоду естественного течения заболевания, соответствующего средней продолжительности жизни подобных больных. Особенностью данного случая является поздняя диагностика порока, объясняющая стойкую и высокую АГ, осложнившуюся инсультом в молодом возрасте, выраженную гипертрофию миокарда левого желудочка, хроническую гипоксию нижней половины туловища и формирующуюся хроническую сердечную недостаточность. Парадокс данного клинического случая состоит в том, что описанный врожденный порок не относится к часто встречающимся заболеваниям, но заподозрить его можно с помощью самых простых врачебных манипуляций на уровне первичного медицинского звена, а именно — исследования и сравнения пульса и давления на руках и ногах, которое в случае больного Ш., к сожалению, было выполнено только в специализированном стационаре. Именно этими действиями не должны пренебрегать участковые педиатры, кардиологи и врачи общей практики при обследовании детей и молодых пациентов с повышенным АД, особенно в случаях его резистентности к антигипертензивной терапии. В отношении этого контингента необходима особая настороженность в отношении возможного гемодинамического генеза АГ.

Учитывая описанные в доступных источниках причины и предрасполагающие факторы формирования коарктации аорты, для ее своевременной диагностики необходим тщательный сбор анамнеза у беременных или планирующих беременность женщин, а также у планируемых отцов, и проведение их полного физикального обследования. При наличии указаний на «сердечные проблемы» в семье показана ЭхоКГ плода или новорожденного в первые дни жизни, включающая обязательный осмотр нисходящего отдела аорты. Это относится и к обследованию взрослых пациентов с АГ и клиническими признаками несоответствия в кровоснабжении верхнего и нижнего отделов туловища, пренебрежение которыми приводит к поздней диагностике порока и развитию его осложнений.

Результаты ЭхоКГ необходимо подтверждать заключениями мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением или магнитнорезонансной томографии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Нохрин А. В., Кокорин С. Г., Кидун Т. А., Сизова И. Н., Ровда Ю. И., Шмудевич С. А. Диагностические критерии наиболее часто встречающихся врожденных пороков сердца и сосудов: тактика ведения и показания к хирургическому лечению. Мать и дитя в Кузбассе. 2007;2(29):19–28. [Nokhrin AV, Kokorin SG, Kidun TA, Sizova IN, Rovda YuI, Shmulevich SA. Diagnostic criteria of the most common congenital heart and vascular defects: tactics of management and indications for surgical treatment. Mother Child Kuzbass. 2007;2(29):19–28. In Russian].
2. Петренко Ю. В., Иванова Д. О., Липунова А. А., Федосеева Т. А., Мызникова И. В. Диагностика и тактика ведения врожденных пороков сердца в неонатальном периоде. Клинические рекомендации (Проект). Детская медицина Северо-Запада. 2015;6(3):11–27. [Petrenko YuV, Ivanova DO, Lipunova AA, Fedoseeva TA, Myznikova IV. Diagnosis and tactics of managing congenital heart defects in the neonatal period. Clinical Guidelines (Project). North-West Pediatr Med. 2015;6(3):11–27. In Russian].
3. Пивченко Т. П., Илькевич Н. Г., Дейлидко Н. Н., Дразжина О. Г. Патогенез и диагностика коарктации аорты в неонатальном периоде. Медицинские новости. 2018;5(284):7–10. [Pivchenko TP, Ilkevich NG, Deilidko NN, Drazhina OG. Pathogenesis and diagnosis of aortic coarctation in the neonatal period. Med News. 2018;5(284):7–10. In Russian].
4. Блинова Е. Н., Каширская Е. И., Тарасов Д. Г. Механизмы и причины возникновения врожденной обструктивной патологии дуги аорты. Педиатрия. Лечение и профилактика. 2016;1(17):23–29. [Blinova EN, Kashirskaia EI, Tarasov DG. Mechanisms and causes of congenital obstructive aortic arch pathology. Pediatriya. Lecheniye i Profilaktika = Pediatrics. Treatment and Prevention. 2016;1(17):23–29. In Russian].
5. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. Nature. 2008;451(7181):943–948. doi:10.1038/nature06801
6. Hu H, Hao J, Yao H, Chang Q, Li R, Zhang X et al. Prenatal diagnosis of de novo partial trisomy 18p and partial monosomy 18q recurrent in a family with fatal aortic coarctation. Gene. 2013;517(1):132–136. doi:10.1016/j.gene.2012.12.001
7. Татаринова Т. Н., Костарева А. А., Грехов Е. В., Моисеева О. М. Роль наследственной предрасположенности в формировании коарктации аорты. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(6):42–47. doi:10.15690/vsp.v11i6.491 [Tatarinova TN, Kostareva AA, Grekhov EV, Moiseeva OM. Roll of hereditary predisposition in the formation of aortic coarctation. Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Issues of Modern Pediatrics. 2012;11(6):42–47. doi:10.15690/vsp.v11i6.491. In Russian].
8. Татаринова Т. Н., Фрейлихман О. А., Костарева А. А., Грехов Е. В., Моисеева О. М. Современные представления и роль мутаций гена NOTCH1 в развитии коарктации аорты. Российский кардиологический журнал. 2014;19(10):58–63. [Tatarinova TN, Freilichman OA, Kostareva AA, Grekhov EV, Moiseeva OM. Modern ideas and the role of mutations of the NOTCH1 gene in the development of aortic coarctation. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(10):58–63. In Russian].

9. Драпкина О. М., Чернова Е. М. Клиническое наблюдение пациента 24 лет с коарктацией аорты. Артериальная гипертензия. 2014;20(3):160–165. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-160-165 [Drapkina OM, Chernova EM. Clinical observation of a patient 24 years old with aortic coarctation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(3):160–165. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-160-165. In Russian].
10. Ильин А. С., Теплов П. В., Сакович В. А. Коарктация аорты как патология сердечно-сосудистой системы. Наши возможности в хирургии. Сибирское медицинское обозрение. 2018;3(111):24–33. doi:10.20333/2500136-2018-3-24-3 [Ilyin AS, Teplov PV, Sakovich VA. Coarctation of the aorta as a pathology of the cardiovascular system. Our capabilities in surgery. Sibirskoye Meditsinskoye Obzreniye = Siberian Medical Reviews. 2018;3(111):24–33. doi:10.20333/2500136-2018-3-24-3. In Russian].
11. Ким А. И., Рогова Т. В., Верещагина А. М. Коарктация аорты: нуждается ли пациент, оперированный в раннем возрасте, в дальнейшем наблюдении? Креативная кардиология. 2015;1:46–55. doi:10.15275/kreatkard.2015.01.05. [Kim AI, Rogova TV, Vereshchagina AM. Coarctation of the aorta: does the patient operated on at an early age need further observation? Kreativnaya Kardologiya = Creative Cardiology. 2015;1:46–55. doi:10.15275/kreatkard.2015.01.05. In Russian].
12. Vigneswaran TV, Sinha MD, Valverde I, Simpson JM, Charakida M. Hypertension in coarctation of the aorta: challenges in diagnosis in children. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(1):1–10. doi:10.1007/s00246-017-1739-x
13. Сойнов И. А., Синельников Ю. С., Горбатов А. В., Ничай Н. Р., Иванов С. М., Корнилов И. А. и др. Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(2):102–112. [Soynov IA, Sinelnikov YuS, Gorbatykh AV, Nichay NR, Ivantsov SM, Kornilov IA et al. Arterial hypertension in patients after correction of coarctation and hypoplasia of the aortic arc. *Circulation Pathology and Cardiosurgery*. 2015;19(2):102–112. In Russian].
14. Хапченкова Д. С. Этиология и патогенез артериальной гипертензии при коарктации аорты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(6):27–32. [Hapchenkova DS. Etiology and pathogenesis of arterial hypertension in aortic coarctation. *Rossiiskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(6):27–32. In Russian].
15. Шорманов С. В., Шорманов И. С. Перестройка почек и их сосудистого русла при экспериментальной коарктации аорты. Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2009;4(12):29–34. [Shormanov SV, Shormanov IS. Restructuring of the kidneys and their vascular bed during the experimental coarctation of the aorta. *Izvestiya Vuzov. Povolzhskiy Region. Meditsinskiye Nauki = News of Higher Education Institutions. Volga Region. Medical Sciences*. 2009;4(12):29–34. In Russian].
16. Корнилов И. А., Синельников Ю. С., Сойнов И. А. Оценка риска почечных и неврологических осложнений у новорожденных детей после реконструкции аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(1):84–89. doi:10.21688/1681-3472-2015-1-84-89 [Kornilov IA, Sinelnikov YuS, Soynov IA. Assessment of the risk of renal and neurological complications in newborn children after aortic reconstruction. *Circulation Pathology and Cardiosurgery*. 2015;19(1):84–89. doi:10.21688/1681-3472-2015-1-84-89. In Russian].
17. Сойнов И. А., Кулябин Ю. Ю., Омельченко А. Ю., Ничай Н. Р., Войтов А. В., Горбатов А. В. и др. Качество жизни пациентов после коррекции коарктации аорты. Медицинский альманах. 2017;3(48):38–40. [Soynov IA, Kulyabin YuYu, Omelchenko AYu, Nichay NR, Voitov AV, Gorbatykh AV et al. Quality of life of patients after correction of aortic coarctation. *Medical Almanac*. 2017;3(48):38–40. In Russian].
18. Сойнов И. А., Архипов А. Н., Кулябин Ю. Ю., Горбатов Ю. Н., Корнилов И. А., Омельченко А. Ю. и др. Артериальная гипертензия у детей после коррекции коарктации аорты: проблемы диагностики и лечения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;22(4):21–34. doi:10.21688-1681-3472-2018-4-21-34 [Soynov IA, Arkhipov AN, Kulyabin YuYu, Gorbatykh YuN, Kornilov IA, Omelchenko AYu et al. Arterial hypertension in children after correction of aortic coarctation: problems of diagnosis and treatment. *Circulation Pathology and Cardiosurgery*. 2018;22(4):21–34. doi:10.21688-1681-3472-2018-4-21-34. In Russian].
19. Bentham J, English K, Ballard G, Thompson J. Effect of interventional stent treatment of native and recurrent coarctation of aorta on blood pressure. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):731–736. doi:10.1016/j.amjcard.2012.11.024
20. Canniffe C, Ou P, Walsh K. Hypertension after repair of aortic coarctation — a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2456–2461. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.084
21. Murakami T, Takeda A, Yamazawa H, Tateno S, Kawasoe Y, Niwa K. Aortic pressure wave reflection in patients after successful aortic arch repair in early infancy. *Hypertens Res*. 2013;36(7):603–607. doi:10.1038/hr.2013.1
22. Rinnstrom D, Dellborg M, Thilen U, Sörensson P, Nielsen NE, Christersson C et al. Hypertension in adults with repaired coarctation of the aorta. *Am Heart J*. 2016;181:10–15. doi:10.1016/j.ahj.2016.07.012
23. Багманова Н. Х., Мирилашвили Т. Ш. Коарктация аорты у пациента с артериальной гипертензией и двустворчатый аортальным клапаном. Трудный пациент. 2017;15(6–7):5–7. [Bagmanova NH, Mirilashvili TSh. Coarctation of the aorta in a patient with arterial hypertension and a bivalve aortic valve. *Trudniy Patsient = Difficult Patient*. 2017;15(6–7):5–7. In Russian].
24. Алекаян Б. Г., Пурсанов М. Г., Подзолков В. П., Григорьян А. М., Дадабаев М. Н., Сандодзе Т. С. и др. Стентирование при коарктационном синдроме. Эндovasкулярная хирургия. 2015;2(1–2):32–43. [Alekyan BG, Pursanov MG, Podzolkov VP, Grigoryan AM, Dadabaev MN, Sandodze TS et al. Stenting in coarctation syndrome. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya = Endovascular Surgery*. 2015;2(1–2):32–43. In Russian].
25. Бокерия Л. А., Аракелян В. С., Гидаспов Н. А. Врожденные аномалии дуги аорты. Диагностика, тактика лечения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;54(4):14–19. [Bokeria LA, Arakelyan VS, Gidaspov NA. Congenital abnormalities of the aortic arc. Diagnosis, treatment tactics. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;54(4):14–19. In Russian].
26. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo R, Eggebrecht H et al, ESC Committee for Practice Guidelines 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873–2926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281
27. Brili S, Tousoulis D, Antoniadou C, Vasiliadou C, Karali M, Papageorgiou N. Effects of Ramipril on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young normotensive subjects with successfully repaired coarctation of aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):742–749. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.036
28. Giordano U, Cifra B, Giannico S, Turchetta A, Calzolari A. Mid-term results and therapeutic management for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic

coarctation. *Cardiol Young*. 2009;19(5):451–455. doi:10.1017/S1047951109990734

29. Moltzer E, Raso F, Karamermer Y, Boersma E, Webb G, Simoons M et al. Comparison of Candesartan versus Metoprolol for treatment of systemic hypertension after repaired coarctation. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):217–222. doi:10.1016/j.amjcard.2009.08.674

30. Меньшикова И. Г., Магальяс Е. В., Скляр И. В., Квасникова Ю. В., Лоскутова Н. В. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комбинированной терапии. *Амурский медицинский журнал*. 2019;3(27):9–13. [Menshikova IG, Magalyas EV, Sklyar IV, Kvasnikova YuV, Loskutova NV. Features of cardiac remodeling in patients with arterial hypertension against the background of combination therapy. *Amurskiy Meditsinskiy Zhurnal = Amur Medical Journal*. 2019; 3 (27):S. 9–13. In Russian].

31. Бартагова М. Н., Беспалова Е. Д., Бокерия Е. Л. Ультразвуковая диагностика патологии дуги аорты у плода: современное состояние проблемы. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2015;3:5–15. [Bartagova MN, Bepalova ED, Bokeria EL. Ultrasound diagnosis of aortic arch pathology in the fetus: the current state of the problem. *Detskiye Bolezni Serdsta i Sosudov = Childhood Heart and Vascular Disease*. 2015;3:5–15. In Russian].

32. Кондрашин С. А., Гагарина Н. В. Комплексная лучевая диагностика коарктации аорты у взрослого пациента. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013;3(1):75–78. [Kondrashin SA, Gagarina NV. Comprehensive radiation diagnosis of aortic coarctation in an adult patient. *Rossiiskiy Electronniy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology Diagnostics*. 2013;3(1):75–78. In Russian].

33. Курочкин С. В., Зидиханов В. И. Компьютерно-томографическая ангиография в диагностике коарктации аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):169–175. doi: y10.17802/2306-1278-2017-6-4-169-175 [Kurochkin SV, Zidikhanov VI. Computer-tomographic angiography in the diagnosis of aortic coarctation. *Kompleksniye Problemy Serdechno-sosudistykh Zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):169–175. doi: y10.17802/2306-1278-2017-6-4-169-175. In Russian].

Информация об авторах

Вахненко Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА, e-mail: gen-45@rambler.ru;

Доровских Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением Клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА, e-mail: irina_dorovsk@mail.ru;

Поляков Дмитрий Сергеевич — врач-рентгенолог Клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА, e-mail: dima130371@gmail.com;

Гордиенко Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА, e-mail: maks_120204@rambler.ru;

Бруева Ольга Николаевна — старший кардиолог Клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА, e-mail: olgabruева1990@mail.ru.

Author information

Julia V. Vakhnenko, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases with the Course of Pharmacology, Amur State Medical Academy, e-mail: gen-45@rambler.ru;

Irina E. Dorovskikh, MD, PhD, Head, Diagnostic Department, Clinic of Cardiosurgery, Amur State Medical Academy, e-mail: irina_dorovsk@mail.ru;

Dmitry S. Polyakov, MD, Radiologist, Clinic of Cardiosurgery, Amur State Medical Academy, e-mail: dima130371@gmail.com;

Elena N. Gordienko, MD, PhD, DSc, Professor, Histology and Biology Department, Amur State Medical Academy, e-mail: maks_120204@rambler.ru;

Olga N. Bruyeva, MD, Senior Cardiologist, Clinic of Cardiosurgery, Amur State Medical Academy, e-mail: olgabruева1990@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-00.12-008.331

Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона с гиперкортицизмом

И. Ю. Лукьянова^{1,2}, Т. П. Булач¹, О. И. Семенова³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения № 17 «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лукьянова Ирина Юрьевна,
ГБОУ ВПО «СЗГМУ
им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
Тел.: 8 (812) 303–50–00.
E-mail: irina.loukianova@yahoo.com

*Статья поступила в редакцию
07.08.20 и принята к печати 16.12.20.*

Резюме

Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) является одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном отношении вариантов эндогенного гиперкортицизма. Представленный клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома демонстрирует редкий вариант этого заболевания у пациентки старческого возраста. Возрастные изменения, прием постоянной медикаментозной терапии могут влиять на проявление типичных признаков того или иного заболевания, затрудняя диагностический поиск. В свою очередь, следует отметить, что снижается врачебная настороженность для поиска редких заболеваний в данной возрастной группе пациентов. Клинический взгляд на динамику состояния пациентки (резистентность к антигипертензивной терапии артериальной гипертензии; плохо контролируемая гликемия; нарастающая слабость; гипокалиемия, а также наличие повышенной пигментации кожных покровов) позволил предположить вторичный характер имеющихся проявлений и расширить диагностический алгоритм. Данный клинический случай свидетельствует о том, что диагностика и лечение этого редкого заболевания требуют врачебной настороженности в любом возрасте, а также взаимодействия врачей различных специальностей (кардиологов, эндокринологов, врачей лучевой диагностики, хирургов).

Ключевые слова: адренокортикотропный гормон, гиперкортицизм, артериальная гипертензия, сахарный диабет, карциноид, диагностика

Для цитирования: Лукьянова И. Ю., Булач Т. П., Семенова О. И. Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона с гиперкортицизмом. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):239–246. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-239-246

Syndrome of ectopic production of the adrenocorticotrophic hormone with hypercorticism

I. Y. Lukianova^{1,2}, T. P. Bulach¹, O. I. Semenova³

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³Aleksandrovskii City Hospital № 17, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina Y. Lukianova,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
41 Kirochnaya str., St Petersburg,
4191015 Russia.
Phone: 8(812)303–50–00.
E-mail: irina.loukianova@yahoo.com

Received 7 August 2020;
accepted 16 December 2020.

Abstract

The syndrome of the ectopic production of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) presents a version of endogenous hypercorticism which is the most challenging one for diagnostics and treatment. The paper discusses a clinical case of the ACTH-ectopic syndrome diagnosed in an elderly female patient. Advanced age and ongoing long-term treatment may obscure the typical manifestations of a disease. At the same time, it is common for doctors to be less focused on identifying rare diseases when working with elderly patients. A combination of clinical signs (resistance to the antihypertensive therapy; poorly controlled glycemia; increasing weakness; hypokalemia and severe skin pigmentation) allowed for suspecting symptomatic hypertension. Doctors need to be alert and to identify rare diseases among patients of any age group. This case also demonstrates the productivity of a multidisciplinary approach (a team including cardiologists, endocrinologists, radiology specialists and surgeons).

Key words: adrenocorticotrophic hormone, hypercorticism, hypertension, diabetes mellitus, carcinoid, diagnostics

For citation: Lukianova IY, Bulach TP, Semenova OI. Syndrome of ectopic production of the adrenocorticotrophic hormone with hypercorticism. *Arterial'naya Giperteziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):239–246. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-239-246

Введение

Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) — тяжелое многофакторное заболевание, характеризующееся эктопической секрецией гормона опухолью, значительно реже — секрецией кортикотропин-релизинг гормона (КРГ), что обуславливает повышенное высвобождение гормонов коры надпочечников с развитием клинической картины гиперкортицизма. Это один из наиболее сложных в диагностическом и лечебном отношении вариант эндогенного гиперкортицизма (ЭГ), который составляет около 10–15% от всех случаев синдрома Кушинга (СК) [1–3] и приблизительно 20–25% АКТГ-зависимого варианта ЭГ [4–6].

Наиболее распространенной локализацией АКТГ-продуцирующих опухолей является грудная клетка (64,3%), подавляющее большинство которых располагается в легких (55,7% — мелкоклеточный рак легкого и бронхиальные карциноидные опухоли) и лишь небольшая доля — в тимусе (8,6%) [7, 8]. В брюшной полости и забрюшинном пространстве локализуется около 5,6% опухолей, чаще всего они обнаруживаются в поджелудочной железе, яичниках, матке, предстательной железе, толстом кишечнике, желудке [4–7]. Опухоли, продуцирующие КРГ, встречаются редко и составляют менее 1% случаев АКТГ-зависимого ЭГ [1, 2, 5]. В 20 случаях, обсуждаемых в исследовании S. Shahani и соавторов

(2010), изолированные КРГ-продуцирующие опухоли были представлены медуллярным раком щитовидной железы (33%), феохромоцитомой (19%), карциномой предстательной железы (14%), мелко-клеточным раком легких (9,5%) [8].

АКТГ-секретирующие опухоли состоят из недифференцированных нейроэндокринных клеток, происходящих из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы, или АПУД системы (от англ. APUD: amine precursor uptake and decarboxylation, поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов), клетки которых являются производными нейроэктодермы. В 70–80-е годы прошлого века АПУД-теория была преобразована в концепцию диффузной пептидергической нейроэндокринной системы. Это заслуга многих исследователей, в том числе R. Gilleman, удостоенного Нобелевской премии именно за открытие пептидов нейроэндокринной регуляции в центральной нервной системе. Относящиеся к этой системе клетки были идентифицированы фактически всюду [9].

Разновидностями АКТГ-эктопических опухолей диффузной нейроэндокринной системы являются карциноиды различных локализаций и степени злокачественности. В настоящее время термин «карциноид» заменен определениями «нейроэндокринная опухоль» и «эндокринная карцинома» [10]. Только для нейроэндокринных опухолей легких и бронхов термин «карциноид» сохранен как исключение.

В зависимости от выраженности клинических проявлений гиперкортицизма при АКТГ-эктопических опухолях выделяют явный и скрытый АКТГ-эктопический синдром. Второй вариант связан с синтезом АКТГ с низкой активностью, характеризуется неярко клинической картиной, больные долго наблюдаются с диагнозом СК [2, 11, 12].

Известно, что больные, страдающие АКТГ-эктопическим синдромом, в среднем на одно десятилетие старше, чем пациенты с болезнью Кушинга. При этом соотношение женщины/мужчины варьирует от 1:1 до 2:1 [13].

Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функцию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная выработка кортизола обуславливает генез основных проявлений заболевания: диспластическое ожирение, гиперпигментация кожи, отеки, миопатия, артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена, гипокалиемия, системный остеопороз, нарушения сна, прогрессирующее течение заболевания [1, 12, 14]. Усиление глюкокортикоидами дофаминергической активности может объяснить развитие психоза при гиперкортицизме и, следовательно, объяснить разрешение психиатрических симптомов, когда уровни

кортизола в крови нормализуются [15]. При медленном развитии опухоли постепенно формируется СК. При низкодифференцированных опухолях выявляются признаки злокачественных опухолей: анорексия, лихорадка. У пациентов может не наблюдаться характерного ожирения, а наоборот, развиваются кахексия, анемия. Карциноидный синдром при нейроэндокринных опухолях легкого встречается в различных проявлениях с частотой 2–5%. При злокачественном течении наиболее частыми зонами метастазирования являются медиастинальные лимфатические узлы, печень, кости, а иногда и мягкие ткани [12].

По методикам опросников CushingQoL и SF-36 было выявлено, что у пациентов данного профиля существенно снижается уровень качества жизни. Линейный регрессионный анализ показал, что женский пол и гиперкортицизм являются основными предикторами ухудшения качества жизни у пациентов с СК [16]. Гиперкортицизм также ассоциирован с пятикратным превышением летальности в 80% случаев преимущественно за счет АГ [6, 16, 17]. По данным ретроспективного обзора, выполненного в Национальном институте здоровья США с 1983 по 1997 годы, среди клинических проявлений у 58 пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом АГ была выявлена у 78% пациентов, АГ тяжелой степени — у 45%, гипокалиемия — у 57% [12, 17, 18]. Необходимо отметить важность определения уровня калия при скрининговом биохимическом исследовании крови у больных АГ. Имеется ассоциация АГ и гипокалиемии с СК, вызванным эктопической секрецией АКТГ. Гипокалиемия чаще выявляется у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом по сравнению с другими причинами СК [18]. Выявлена связь между суточной экскрецией кортизола с мочой и наличием гипокалиемии, при этом не найдено связи между уровнем АКТГ и гипокалиемией. Кортизол, обладая минералокортикоидным эффектом, при высоком уровне может быть основной причиной гипокалиемического алкалоза [18].

Лабораторная диагностика СК в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России требует подтверждения гиперкортицизма и дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимыми и АКТГ-независимыми причинами, а также между гипофизарными и эктопическими источниками АКТГ при АКТГ-зависимом ЭГ [1, 19].

Рекомендованные скрининговые тесты первого этапа — это определение кортизола в слюне и проведение малой дексаметазоновой пробы, а при дискордантном результате — исследование свободного кортизола в суточной моче и определение кортизола в крови вечером. После выявления синдро-

ма гиперкортицизма определяют уровень АКТГ, что дает возможность дифференцировать АКТГ-зависимый (нормальный или высокий уровень) и АКТГ-независимый ЭГ (низкие уровни) [1, 20]. Для исключения центрального генеза эндогенного гиперкортицизма следует проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипофиза (аденома менее 6 мм), большую дексаметазоновую пробу, исследование крови из нижних каменистых синусов. В ряде случаев большая дексаметазоновая проба может быть положительной, например, при раке легкого в 50 % случаев и приблизительно в 85 % случаев при бронхиальных карциноидах [21]. Положительная реакция на дексаметазон при АКТГ-эктопическом синдроме отмечена в тех случаях, когда эктопированная опухоль секретирует КРГ [21]. Сложность постановки диагноза синдрома эктопической продукции АКТГ заключается еще и в том, что при некоторых опухолях наблюдается периодическая секреция кортикотропина и кортикостероидов. «Золотым стандартом» в определении формы АКТГ-зависимого варианта гиперкортицизма является селективный забор крови из нижних каменистых синусов [1, 22].

Диагностика источника эктопической продукции АКТГ является ключевой проблемой в ведении пациентов данного профиля. Топическая диагностика АКТГ-эктопического синдрома должна проводиться методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)/МРТ грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства. Применимы и другие методы исследования, такие как позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия [23].

Трудность диагностики АКТГ-эктопического синдрома у пожилых пациентов возникает уже на этапе выявления ЭГ, о котором не всегда задумывается врач. Проявления гиперкортицизма разнообразны и неспецифичны, поэтому пациент может лечиться от заболевания, имеющего похожие симптомы, например, АГ, сахарный диабет (СД) или психические расстройства [24]. Значимо и то, что, в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России, для исключения ЭГ рекомендовано обследование в когортах пациентов молодого возраста (до 65 лет) с необычными для него проявлениями заболевания, а также у пациентов с ярко выраженными проявлениями гиперкортицизма и при случайно выявленном новообразовании надпочечника [1, 3].

Нередко, несмотря на длительное наблюдение, неоднократные клинические и визуализационные оценки у 8–32 % пациентов, источник эктопического синдрома АКТГ не удается обнаружить [23, 25].

Описание клинического случая

Пациентка Л., 77 лет, поступила в стационар в эндокринное отделение с диагнозом СД 2-го типа, декомпенсация. Узловой нетоксический зоб, состояние после правосторонней гемиструмэктомии (8 лет назад). На момент поступления жалобы на общую слабость, головокружение, шаткость походки, сухость во рту.

Из анамнеза: считает себя больной в течение трех лет. Три года назад был впервые выявлен СД и АГ. Получала лечение гипогликемическими и антигипертензивными препаратами. Несмотря на проводимую терапию, целевых значений артериального давления (АД) достичь не удавалось. Отмечались выраженные колебания уровня АД (от 140/90 до 200/110 мм рт. ст.), сохранялась слабость. Со слов родственников, пациентка стала раздражительной, иногда проявляла агрессивность при общении, неоднократно проходила обследование и лечение в стационарах города. Значительное ухудшение отмечено за последний год: прогрессирование слабости, практически не может самостоятельно ходить. Терапия на момент поступления была представлена только двумя препаратами — гликлазид 60 мг утром, атенолол 50 мг и хлорталидон 12,5 мг утром, так как у пациентки резко снизилась приверженность к лечению. В течение заболевания антигипертензивная и сахароснижающая терапия неоднократно менялась, но целевые значения АД и гликемии не были достигнуты. Из анамнеза: наследственность не отягощена; вредные привычки, контакт с токсическими веществами, ионизирующим излучением отрицает.

При первичном осмотре и обследовании состояние больной средней тяжести, сознание сохранено, контакт ограничен из-за слабости больной, нормостенического телосложения, кожные покровы имеют избыточную пигментацию (фото 1),

Фото 1



щитовидная железа плотная и умеренно увеличенная. Со стороны сердечно-сосудистой системы: АД 160/100 мм рт. ст.; пульс ритмичный с частотой 80 в минуту, в остальном без особенностей. Состояние дыхательной, пищеварительной и выделительной систем при обследовании без особенностей.

В клинических анализах определялись следующие отклонения: гипергликемия (11,17 ммоль/л), гипопропротеинемия (59 г/л), гипокалиемия (2,2 ммоль/л). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы: эхокардиографические признаки многоузлового зоба (узлы левой доли). Состояние после правосторонней гемиструмэктомии. Тиреотропный гормон — 0,05 мкЛ/мл (при норме 0,35–5,5 мкЛ/мл). Остальные скрининговые исследования без значимых изменений.

С учетом жалоб на слабость, избыточную пигментацию кожи, гипокалиемию, СД и АГ принято решение определить уровень кортизола в слюне (в 20 часов) и утром в сыворотке крови после приема 1 мг дексаметазона (в 23:00), которые составили 12,44 и 898,6 нмоль/л соответственно. Далее исследование уровня АКТГ в утренние часы выявило его высокий уровень, который составил 325,0 пг/мл.

На основании полученных результатов назначена и проведена МРТ гипофиза с контрастным усилением в объеме 15 мл. На МРТ: картина диффузной неоднородности структуры аденогипофиза. Гипофиз имеет размеры: сагиттальный — 1,1 см; вертикальный — в правых отделах — 0,4 см, в левых — 0,25 см; фронтальный — 1,5 см.

В связи с категорическим отказом пациентки от перевода в специализированный стационар исследование уровня АКТГ в кавернозных и нижних каменистых синусах не проводилось.

В дальнейшем проведена МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости. На МСКТ органов живота: КТ-картина диффузных изменений печени по типу стеатоза, гиподенсивного образования левой доли печени (киста?), конкремент желчного пузыря, миелолипомы правой почки. Компрессионный перелом тела Th12 позвонка 1-й степени компрессии. На МСКТ органов грудной клетки: патологическое образование S10 нижней доли левого легкого, учитывая клинические проявления, нельзя исключить карциноид. Участки уплотнения легочной ткани в верхних долях парамедиастинально, наиболее вероятно, участки пневмофиброза. Метатуберкулезные изменения левого легкого. Компрессионный перелом тела позвонка Th8 неизвестной давности.

Во время нахождения в отделении назначена инсулинотерапия (инсулин детемир 6 Ед п/к в 20:00), получала антигипертензивную терапию, препараты калия в максимальных дозировках, ингибитор

стероидогенеза кетоконазол 200 мг 4 раза в день, эутирокс в дозе 50 мкг в сутки.

За период госпитального лечения побочных эффектов на фоне получаемой терапии не отмечено, а данные лабораторных и клинических показателей свидетельствовали о ее эффективности: гликемия 4,7 ммоль/л, калий сыворотки крови 3,6 ммоль/л, тиреотропный гормон — 0,5 мкЛ/мл, уровень АД 140/80 мм рт. ст.

В удовлетворительном состоянии больная переведена для дальнейшего лечения в отделение торакальной хирургии с диагнозом: АКТГ-эктопированный синдром с гиперкортицизмом, тяжелое течение. Образование нижней доли левого легкого (впервые выявленное). Вторичная АГ. Водно-электролитные нарушения (гипокалиемия). Стероидный СД. Системный стероидный остеопороз. Компрессионный перелом тела Th8 и Th12 позвонков 1-й степени компрессии (неизвестной давности). Сопутствующий диагноз: рецидив узлового зоба. Состояние после правосторонней гемиструмэктомии по поводу диффузно-узлового зоба. Киста левой доли щитовидной железы. Хронический калькулезный холецистит. Киста левой доли печени. Миолипома правой почки.

Рекомендации по терапии: высокобелковая диета. Инсулинотерапия: инсулин детемир 6 Ед п/к в 20:00 (вечером перед операцией инсулин не вводить). Кетоконазол по 200 мг 4 раза в день (после операции отменить). В раннем послеоперационном периоде (первая неделя) следует проводить неоднократно исследование кортизола утром и заместительную гормонотерапию гидрокортизоном по 100 мг в/в 4 раза в день каждые 6 часов под контролем частоты сердечных сокращений и АД. Через 4–5 дней перевести больную на пероральный прием гидрокортизона: 20 мг утром, 10 мг днем и 10 мг вечером. Аспаркам по 2 таблетки 3–4 раза в день. Спиринолактон по 100 мг 3 раза в день (300 мг в сутки). Контроль уровня калия в сыворотке крови, при нормализации показателей калия — снижение дозы спинолактона до 50 мг в сутки. Для лечения ГБ: эналаприл 2,5 мг два раза в день.

На пятый день пребывания в отделении торакальной хирургии больной была выполнена операция — миниторакотомия с видеоподдержкой, удаление S10–S9. Послеоперационное течение без осложнений, легкое слева хорошо расправилось, раны заживали первичным натяжением.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования, в пределах доставленного на исследование материала, морфологическая картина высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли легкого (типичный карциноид:

CD56 (Cell Margue, клон 123C3), индекс маркера пролиферации Ki67 равен 3,5%, pT1pN0, cM0).

Выполнена контрольная компьютерная томография грудной клетки: состояние после операции удаления S10–S9, в зоне операции цепочка металлических швов, уплотнение в зоне металлических швов. Описываемое ранее образование не определяется. Просветы трахеи и крупных бронхов не изменены.

Результаты клинических анализов в пределах нормы, уровень калия — 4,48 ммоль/л.

Пациентка выписана на 8-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Рекомендован контрольный осмотр торакального хирурга через 2 месяца, а также наблюдение и лечение у эндокринолога. На фоне проводимой терапии у пациентки первым нормализовался уровень калия в сыворотке крови (менее недели после операции). Время коррекции надпочечниковой недостаточности заняло около двух месяцев. В дальнейшем была отменена заместительная гормональная терапия, а уровень кортизола свидетельствовал о стойкой ремиссии. В течение этого периода и в дальнейшем пациентка получала антигипертензивную терапию в минимальных терапевтических дозировках ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. В этот период нормализовался уровень тиреотропного гормона, продолжено лечение остеопороза.

На сегодняшний день (четыре года после операции), пациентка (81 год) чувствует себя удовлетворительно, сохраняет хорошую физическую активность (фото 2). Из постоянной терапии получает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и спиронолактон. Имеет нормогликемию при соблюдении диетотерапии.

Фото 2



Обсуждение

Диагностика АКТГ-эктопического синдрома и выявление причин, лежащих в его основе, часто сопряжены с трудностями. На сегодняшний день научно обоснованные руководящие принципы в отношении критериев отбора ориентированы на молодой возраст и наличие у пациентов множественных признаков и симптомов, совместимых с синдромом ЭГ. Представленный клинический случай показывает, что данная патология может быть выявлена и у лиц старческого возраста. В свою очередь АГ, выявляемая у лиц данной возрастной группы, редко рассматривается как вторичная, что является дополнительным препятствием для расширения диагностического алгоритма даже при плохо контролируемом АД при подборе антигипертензивной терапии.

Известно, что среди пациентов из групп высокого риска, таких как пациенты с плохо контролируемым СД, АГ и ранним остеопорозом (особенно с переломами), была выявлена значительная распространенность субклинического (в основном АКТГ-независимого) синдрома ЭГ [1, 2, 15]. Среди этих групп населения клинические проявления ЭГ варьируют, и характерные клинические признаки (пурпурные стрии, проксимальная миопатия и прочее) могут быть не выражены, как в описанном случае, где анамнез пациентки был отягощен лишь распространенными состояниями, такими как АГ и СД. При обследовании выявленный остеопороз с переломами тел позвонков еще раз подтвердил вероятность ЭГ. В таких случаях биохимические скрининговые тесты представляют собой наиболее ценный инструмент для диагностики заболевания. В частности, уже стандартное биохимическое исследование обнаружило стойкую гипокалиемию, которая является отрицательным прогностическим фактором для выживаемости при АКТГ-эктопированном синдроме по данным многоцентрового исследования, выполненного Европейским обществом эндокринологов [4]. Следует отметить, что развивающаяся гипокалиемия у данной группы больных требует более длительной коррекции, чем гипокалиемия [27]. Однако, учитывая постоянный прием хлорталидона, который может приводить к потере белка и электролитов, особенно в сочетании с такой симптоматикой, как раздражительность и агрессивность у данной пациентки, можно «отклониться» в сторону диагностического алгоритма лекарственной нефропатии.

МРТ-обследование позволило выявить образование в нижней доле левого легкого, что было важной находкой, позволившей поставить диагноз, при котором первой линией в стратегии лечения была операция по удалению опухоли.

Выводы

АКТГ-эктопический синдром сложно диагностировать. Тем не менее при повышении осведомленности о группах пациентов высокого риска и систематическом подходе к обследованию пациентов с АГ заболевание можно своевременно выявить. Данный клинический случай свидетельствует о том, что взаимодействие врачей различных специальностей (кардиологов, эндокринологов, врачей лучевой диагностики, хирургов) способствует более эффективному установлению правильного диагноза у пациентов с редкими заболеваниями.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Болезнь Иценко-Кушинга. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Под рук. акад. РАН, проф. Г. А. Мельниченко, акад. РАН, проф. И. И. Дедова. М., 2016. 41 с. [Isenko-Cushing's disease. Federal clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists. Under the direction of acad. RAS, prof. GA Melnichenko, acad. RAS, prof. II Dedova. M., 2016. 41 p. In Russian].
2. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi ShV, Morani AC, Korivi BR et al. Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 2017;209(1):19–32. doi:10.2214/AJR.16.17290
3. Deldycke A, Haenebalcke Ch, Taes Y. Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2018;73(4):298–304. doi:10.1080/17843286.2017.1373927
4. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: A Multicenter Study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):453–461. doi:10.1530/EJE-16-0809
5. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281–293. doi:10.2147/CLEP.S44336
6. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2013;367(9522):1605–1617. doi:10.1016/S01406736(06)68699–6
7. Кузнецов Н. С., Латкина Н. В., Добрева Е. А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение. *Эндокринная хирургия*. 2012;1:24–36. [Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobreva EA. ACTH-ectopic syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. *Endocrinnaia Khirurgia = Endocrine Surgery*. 2012;1:24–36. In Russian].
8. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2010;5:56. doi:10.1186/1746-1596-5-56
9. Лукьянчиков В. С. АПУД-теория в клиническом аспекте. *Русский медицинский журнал*. 2005;26:1808–1812. [Lukyanchikov V.S. APUD-theory in the clinical aspect. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2005;26:1808–1812. In Russian].
10. Емельянова Г. С. К вопросу о нейроэндокринных опухолях. *Русский медицинский журнал*. 2012;2:34–38. [Emelyanova GS. On the question of neuroendocrine tumors. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2012;2:34–38. In Russian].
11. Reisch N, Reincke M. Endocrine paraneoplastic syndromes. *Internist (Berl)*. 2018;59(2):125–133. doi:10.1007/s00108-017-0377-y
12. Марова Е. И., Кокшагина Н. В., Рожинская Л. Я. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки. *Проблемы эндокринологии*. 2010;5:8–14. [Marova EI, Kokshagina NV, Rozhinskaya LYa. ACTH-producing neuroendocrine tumors of the chest. *Problemy Endokrinologii = Endocrinology Problems*. 2010;5:8–14. In Russian].
13. Bhansali A, Walia R, Rana SS, Dutta P, Radotra BD, Khandelwal N et al. Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care centre. *Indian J Med Res*. 2009;129(1):33–41.
14. Matheny LN, Sarkar S, Shi H, Hu JR, Harmsen H, Abel TW et al. A case of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion from esthesioneuroblastoma with long term follow-up after resection. *Case Rep Endocrinol*. 2018;2018:6389374. doi:10.1155/2018/6389374
15. Baba M, Ray D. Severe psychosis due to Cushing's syndrome in a patient with a carcinoid tumour in the lung: a case report and review of the current management. *World J Surg Oncol*. 2015;13:165. doi:10.1186/s12957-015-0571-0
16. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):623–630. doi:10.1530/EJE-07-0762
17. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M33–M38. doi:10.1530/EJE-15-0464. Epub 2015 Jul 8.
18. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;970:134–144. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04419.x
19. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins PJ, Chew ShL et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5299–5306. doi:10.1210/jc.2003-030510
20. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *Am J Roentgenol*. 2010;194(6):1450–1460. doi:10.2214/ajr.10.454
21. Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации. *Практическая онкология*. 2005;6(4):220–225. [Ter-Ovanesov MD, Polotskiy BE. Carcinoid tumors of thoracic localization. *Prakticheskaya Onkologiya = Practical Oncology*. 2005;6(4):220–225. In Russian].
22. Полоцкий Б. Е., Тер-Ованесов М. Д. Рак легкого — некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. *Российский медицинский журнал*. 2005;26:1521–1529. [Polotskiy BE, Ter-Ovanesov MD. Lung cancer — some aspects of clinical presentation, diagnosis and treatment. *Rossiiskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2005;26:1521–1529. In Russian].
23. Крылов В. В., Добрева Е. А., Харнас С. С., Кузнецов Н. С., Марова Е. И., Левкин В. В. Хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома. *Хирургия*. 2019;8:74–78. doi:10.17116/hirurgia201908174 [Krylov VV, Dobreva EA, Kharnas SS, Kuznetsov NS, Marova EI, Levkin VV. Surgical treatment of ACTH-ectopic syndrome. *Khirurgia = Surgery*. 2019;8:74–78. doi:10.17116/hirurgia201908174. In Russian].
24. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(2):199–208. doi:10.3122/jabfm.2012.02.110227
25. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell PJ, Reznik RH et al. The ectopic adrenocorticotrophic syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371–377. doi:10.1210/jc.2005-1542

26. Sharma ST; AACE Adrenal Scientific Committee. Individualized approach to the Evaluation of Cushing syndrome. *Endocr Pract.* 2017;23(6):726–737. doi:10.4158/EP161721.RA

27. Лукьянчиков В. С. Гипокалиемиа. *Русский медицинский журнал.* 2019;1(1):28–32. [Lukuanchikov VS. Hypokalemia. *[Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal.* 2019;1(1):28–32. In Russian].

Информация об авторах

Лукьянова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО СПбГУ, ORCID: 0000–0001–5124–1953, e-mail: irina.loukianova@yahoo.com;

Булач Тамара Петровна — доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6517–9385;

Семенова Ольга Ивановна — заведующая эндокринным отделением СПб ГБУЗ № 17 «Городская Александровская больница», ORCID: 0000–0001–7295–9382.

Author information

Irina Y. Lukianova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Emergency Medicine Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000–0001–5124–1953, e-mail: irina.loukianova@yahoo.com;

Tamara P. Bulach, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Emergency Medicine Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000–0002–6517–9385;

Olga I. Semenova, MD, Head, Department of Endocrinology, Aleksandrovskii City Hospital # 17, ORCID: 0000–0001–7295–9382.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615:616.379-008.64

Возможности и перспективы применения азилсартана медоксомила у пациентов с сахарным диабетом

А. М. Кочергина^{1,2}, О. Л. Барбараш^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Контактная информация:

Кочергина Анастасия Михайловна,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бул., д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.
E-mail: noony88@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
08.03.21 и принята к печати 20.04.21.*

Резюме

Приведены актуальные данные о распространенности артериальной гипертензии и сахарного диабета (СД). Наличие сопутствующего СД осложняет течение кардиологических заболеваний, влияя на эффективность антигипертензивной терапии. Наряду с повышенным артериальным давлением, коррекции должны подвергаться показатели липидного и углеводного обмена, а также осуществляться нефропротекция. Благодаря плеiotропным возможностям некоторых препаратов решение данной задачи становится возможным. Аналитический обзор посвящен плеiotропным органопротективным эффектам антигипертензивного препарата азилсартана медоксомила (АЗЛ-М). Приведены данные о сравнительной антигипертензивной эффективности АЗЛ-М с другими представителями класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II, описаны результаты клинических исследований в подгруппе пациентов с различными компонентами метаболического синдрома (ожирением, дислипидемией, гипергликемией) и СД. Уделено внимание описанию метаболических эффектов, наблюдаемых в эксперименте.

Ключевые слова: азилсартана медоксомил, плеiotропный эффект, сахарный диабет

Для цитирования: Кочергина А. М., Барбараш О. Л. Возможности и перспективы применения азилсартана медоксомила у пациентов с сахарным диабетом. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):247–254. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-247-254

Azilsartan medoxomil: opportunities and prospects in diabetes mellitus

A. M. Kochergina^{1,2}, O. L. Barbarash^{1,2}

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Corresponding author:

Anastasia M. Kochergina,
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnoviy bul., Kemerovo,
650002 Russia.
E-mail: noony88@mail.ru

Received 8 March 2021;
accepted 20 April 2021.

Abstract

Current data on the prevalence of hypertension and diabetes mellitus (DM) are presented. Concomitant DM complicates the course of cardiac diseases, affecting the effectiveness of antihypertensive therapy. Along with high blood pressure, lipid and carbohydrate metabolism parameters should be corrected. Nephroprotection is also important in these patients. These goals are achievable due to the pleiotropic effects of some drugs. The analytical paper reviews the pleiotropic organoprotective effects of the antihypertensive drug azilsartan medoxomil. The data on its antihypertensive efficacy versus other angiotensin II receptor blockers are presented. In addition, the results of clinical trials in patients with various components of the metabolic syndrome (obesity, dyslipidemia, hyperglycemia) and DM are described.

Key words: azilsartan medoxomil, pleiotropic effect, diabetes mellitus

For citation: Kochergina AM, Barbarash OL. Azilsartan medoxomil: opportunities and prospects in diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):247–254. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-247-254

Проблема ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) не теряет своей научной и практической актуальности. Повышенное артериальное давление (АД) в мире выявляется более чем у 1 миллиарда взрослых людей, и ожидается, что к 2025 году это число возрастет в 1,5 раза [1]. Распространенность АГ в России составляет 40,8% населения страны, что соответствует более чем 42 миллионам. Поиск и внедрение способов эффективного контроля АД имеют глобальное значение: доля больных, достигших целевого уровня АД, в Германии и Турции составила всего около 8%, в Англии — 27%, а самые высокие показатели отмечены в Америке (53%) и Канаде (66%) [2]. Распространенность АГ в России, по данным ЭССЕ-РФ, составила около 40%, при этом доля эффективно леченных больных составляет 53,8% и 41,4% среди женщин и мужчин соответственно [3].

Эффективный контроль АГ особенно значим для пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД). Повышенное АД ассоциировано у них с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без СД [4]. Эффективный контроль АД у пациентов с СД способствует замедлению процесса прогрессирования почечной дисфункции и снижает риск кардиоваскулярных осложнений. При наличии сопутствующего СД целевыми значениями АД будут уровни менее 130/80 мм рт. ст. [5–9].

Вместе с этим именно лица с СД 2-го типа представляют одну из самых трудных категорий в клинической практике. По данным исследования ЭССЕ-РФ, 50,8% пациентов с АГ, ассоциированной с СД, лечатся неэффективно, а еще 13,4% совсем не принимают антигипертензивную терапию [10]. Согласно данным литературы, пациенты с сопутствующим СД

2-го типа демонстрируют низкую приверженность к лечению и ригидны к методам ее повышения [11]. Среди причин низкой приверженности описаны как социальные (уровень дохода, образование, наличие семьи), так и медицинские (когнитивный дефицит, иные сопутствующие заболевания). Наличие коморбидности ухудшает когнитивный статус и оказывает отрицательное влияние на приверженность к выполнению рекомендаций, затрудняя достижение целевых значений АД [12].

Пациент с сочетанием таких нозологий, как АГ и СД, является довольно частым явлением в кардиологической практике, составляя 21,5% от всех пациентов в возрасте старше 65 лет [13]. Необходимость одновременно контролировать 2 самостоятельных, но вместе с этим отягощающих друг друга заболеваний ведет к вынужденной полипрагмазии. В этой связи подбор препаратов должен быть особенно оправдан, а предпочтение следует отдавать препаратам с плеiotропным (метаболическим, органопротективным) действием.

АГ и СД, являясь факторами сердечно-сосудистого риска, ускоряют развитие атеросклероза. У подавляющего большинства пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) отмечается повышение АД, а не менее чем у трети оно сочетается с хронической гипергликемией.

Наличие сопутствующего СД является независимым предиктором неблагоприятных событий у пациентов со стабильной ИБС. Установлено, что наличие СД 2-го типа у пациентов с ИБС приводит к более значительным изменениям структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, которые проявляются в уменьшении коронарного резерва, снижении деформации миокарда, утолщении комплекса интима-медиа общих сонных артерий, нарушении эндотелийзависимой вазодилатации сосудов [14]. Помимо отягощения течения стабильной ИБС, СД также оказывает влияние на ранние [15] и поздние исходы реваскуляризации у таких пациентов [16–18]. Представленные факты являются основанием к тщательной оценке адекватности назначаемой медикаментозной терапии у данной категории пациентов.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) (сартаны) являются группой лекарственных средств, широко применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Препараты этой группы демонстрируют не только антигипертензивное действие, но и ряд органопротективных и метаболических эффектов. В связи с этим сартаны применяют для лечения не только АГ, но и сердечной недостаточности и нефропатии [19]. БРА имеют хорошую переносимость как при монотерапии, так и при назначении

комбинированного лечения, обеспечивая тем самым высокую приверженность пациентов к лечению. Таким препаратом является один из представителей класса — азилсартана медоксомил (АЗЛ-М) [20].

Антигипертензивный и метаболический эффекты азилсартана медоксомила и других представителей класса

БРА II являются одним из пяти классов препаратов для лечения АГ [21] и препаратами выбора при лечении коморбидных пациентов с АГ и СД [22].

В ходе изучения антигипертензивного действия препаратов данного класса было отмечено наличие целого ряда положительных метаболических эффектов. В частности, несколько исследований выявили сниженный риск развития СД 2-го типа у пациентов, получавших сартаны. В другом исследовании представлены эффекты сартанов в повышении уровня адипонектина у пациентов с АГ, обладающего рядом эффектов, ассоциированных с улучшением чувствительности к инсулину, снижением массы висцеральной жировой ткани, снижением концентрации триглицеридов плазмы и повышением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. Его противовоспалительные, антиатерогенные и вазопротективные эффекты являются предметом глубокого изучения во многих исследованиях [23]. Снижение частоты СД у пациентов, получающих сартаны для лечения АГ или хронической сердечной недостаточности, также продемонстрировано в исследовании VALUE, в ходе которого прием валсартана улучшал чувствительность периферических тканей к глюкозе у пациентов с АГ. Убедительные доказательства антидиабетогенного действия БРА были также получены в исследованиях ALPINE, SCOPE, где оценивались длительные эффекты кандесартана [24].

Возможность повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, а также благоприятно влиять на уровень липидов у пациентов с АГ показана в ряде клинических исследований и для другого представителя БРА — телмисартана. Метаболические основы этого эффекта изучены на биологических моделях в эксперименте [25]. Еще один БРА — кандесартан также продемонстрировал снижение в 8 раз риска развития СД в сравнении с низкими дозами гидрохлоротиазида [26]. В целом положительное влияние на углеводный и липидный обмен, а также синергизм эффекта сартанов со статинами позволяет считать их перспективными препаратами для коморбидных пациентов.

Принцип действия сартанов также оправдывает гипотезу о наличии у препаратов возможного нефропротективного эффекта, механизмом которого является противовоспалительное (снижение

маркеров воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка, мочевой фракции PGF2 α) и антипролиферативное действие, снижение проницаемости ренальных артерий для белков (микроальбуминурия и β -микроглобулинурия), а также снижение их резистивности. Кроме этого, сартаны способствуют дилатации сосудов, подверженных спазму при АГ и диабетической нефропатии, восстановлению оттока по выносящим артериолам почечного клубочка, снижению внутриклубочковой гипертензии [27]. Особенное клиническое значение нефропротективное действие препарата приобретает для пациентов с СД, составляющих группу высокого риска нефропатии.

АЗЛ-М — оригинальный БРА II, один из самых современных сартанов, зарегистрированных в России. Это восьмой БРА, появившийся на фармацевтическом мировом рынке. В 2011 году АЗЛ-М (Эдарби®) был одобрен Food and Drug Administration для лечения АГ у взрослых, а в начале 2012 года препарат появился на фармацевтическом рынке Европы. Препарат зарегистрирован к настоящему времени в 61 стране и является одним из лидеров по числу назначений.

Эффективность препарата в отношении нормализации и контроля АД продемонстрирована в ряде клинических исследований, общее количество которых по состоянию на 2020 год на портале clinicaltrials.gov составляет не менее 58 (в том числе 2 исследования препарата у детей). Оценка антигипертензивной эффективности АЗЛ-М 40 и 80 мг в сравнении с 10 мг рамиприла первично выполнена в исследовании TAK-491 (NCT00760214) [28]. Набор участников в 24-недельный протокол производился в период с января 2008 по апрель 2009 года. Всего включено 885 человек, 52,4% из которых — женщины, с офисным систолическим АД от 150 до 180 мм рт. ст.; средний возраст пациентов составил 57 лет. Препарат показал преимущество над рамиприлом в отношении снижения уровня АД: систолическое давление, оцененное на приеме, снизилось на $12,2 \pm 0,95$ мм рт. ст. в подгруппе рамиприла, на $20,6 \pm 0,95$ мм рт. ст. в подгруппе 40 мг АЗЛ-М и на $21,2 \pm 0,95$ мм рт. ст. — в подгруппе 80 мг АЗЛ-М ($p < 0,001$ для всех групп). Прием АЗЛ-М также был ассоциирован с меньшим числом побочных эффектов (2,4% для АЗЛ-М 40 мг; 3,1% для 80 мг; 4,8% для рамиприла 10 мг) [28]. Таким образом, препарат АЗЛ-М сочетает в себе не только преимущество в отношении снижения АД, но и имеет лучшую переносимость по сравнению с эталонным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Многоцентровое 16-недельное сравнение АЗЛ-М в дозе 20–40 мг и кандесартана цилексетила в дозе

8–12 мг было выполнено на 622 пациентах с верифицированной эссенциальной АГ 1–2-й степени, средний возраст составил 57 лет, 61% — мужчины. Эффективность препарата оценивалась по уровню офисного АД, а также с помощью суточного мониторинга АД на 16-й неделе участия в исследовании. Снижение САД составило $-21,8$ мм рт. ст. для АЗЛ-М и $-17,5$ мм рт. ст. для кандесартана ($p < 0,0001$), снижение ДАД $-12,4$ мм рт. ст. и $-9,8$ мм рт. ст. соответственно ($p = 0,0003$) [29].

Еще одним исследованием, продемонстрировавшим преимущество АЗЛ-М над представителями БРА, является его сравнение с валсартаном. В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 984 пациентов, средний возраст которых составил 58 лет, оценка эффективности препаратов производилась по данным суточного мониторинга АД на 24-й неделе и показателей офисного АД. Исходное АД в среднем составило 145,6 мм рт. ст. АЗЛ-М в дозе 40 мг приводил к снижению АД по данным суточного мониторинга в среднем на 14,9 мм рт. ст., в дозе 80 мг — на 15,3 мм рт. ст., в то время как валсартан в дозе 320 мг — на 11,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для всех групп сравнения) [30].

Для оценки эффективности и безопасности АЗЛ-М в сравнении с олмесартаном было выполнено многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 1275 пациентов. В 6-недельном исследовании приняли участие 140 центров из США, Перу, Аргентины и Мексики. Все участники были распределены на 5 групп: АЗЛ-М 20, 40, 80 мг, олмесартана медоксомил 40 мг и группа плацебо. Достигнутая степень снижения АД была более значимой в группе, получавшей 80 мг АЗЛ-М в сравнении с 40 мг олмесартана медоксомила, в то время как между подгруппами с равной дозировкой существенных различий обнаружено не было. Эффективность АЗЛ-М в максимальной суточной дозе (80 мг) была выше эффективности олмесартана медоксомила в максимальной суточной дозе (40 мг): снижение среднесуточного систолического АД было больше на $-2,1$ мм рт. ст. (ДИ 95%; $-4,0, -0,1$; $p = 0,038$).

При этом АЗЛ-М демонстрировал сопоставимую с плацебо частоту побочных эффектов независимо от дозировки [31].

Помимо этого, изучена эффективность препарата в подгруппе лиц с СД. В 12-недельное исследование включались пациенты с установленным ранее СД 2-го типа и АГ, имеющие показатели АД более 140/90 мм рт. ст., несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию. При включении в исследование выполнена замена ранее принимаемого ИАПФ или БРА на АЗЛ-М в дозе 40 мг. Через 12 недель те-

рапии 25 (83%) пациентов достигли целевого периферического АД < 140/85 мм рт. ст. Увеличение дозы АЗЛ-М до 80 мг на 6 недель потребовалось 11 (37%) пациентам. Через 12 недель отмечено значимое снижение клинического периферического и центрального АД, среднего дневного периферического АД на 22/9 мм рт. ст., центрального — на 18/13 мм рт. ст., среднего ночного АД — на 24/9 и 19/10 мм рт. ст. соответственно. Отмечено снижение дневной и ночной вариабельности систолического АД (с 15 ± 4 до 10 ± 3 мм рт. ст. и с 11 ± 3 до 8 ± 2 мм рт. ст. соответственно), скорости распространения пульсовой волны (с $10,2 \pm 2,3$ до $9,5 \pm 2,2$ м/с) и индекса аугментации (с $24,6 \pm 8,6$ до $13 \pm 7,0\%$); $p < 0,05$ для всех приведенных различий. Улучшение суточного индекса систолического АД на фоне терапии АЗЛ-М зарегистрировано в 53% случаев [31].

Преимущества азилсартана медоксомила у лиц с компонентами метаболического синдрома

В настоящее время выбор лекарственного препарата основывается не только на наличии доказанного «прямого» эффекта, но и возможности реализации плеiotропных эффектов. В ряде доклинических и клинических исследований АЗЛ-М продемонстрировал выраженный антигипертензивный эффект в сравнении с олмесартаном и валсартаном, а также эффекты, которые имеют преимущества в отношении пациентов с АГ и СД: улучшение эндотелиальной функции, противовоспалительное действие, улучшение чувствительности тканей к инсулину [13, 19, 27].

После регистрации на российском рынке эффективность препарата была оценена в международном многоцентровом неинтервенционном исследовании Azilsmedox-5008 (NCT02756819) [32]. Исследуемая группа пациентов имела не только АГ, но и избыточную массу тела или ожирение (средний индекс массы тела $35,67 \pm 8,44$ кг/м²). Результаты исследования показали, что АЗЛ-М обладает дополнительными свойствами, позволяющими благотворно влиять на метаболические процессы независимо от антигипертензивного действия [32]. Вероятно, это влияние связано со способностью препарата повышать чувствительность периферических тканей к инсулину благодаря частичному взаимодействию с рецепторами висцеральной жировой ткани, а также улучшением периферического кровотока на фоне уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Снижение инсулинорезистентности косвенно подтверждает улучшение показателей постпрандиальной гликемии на фоне терапии препаратом. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой си-

стемы с одновременной стимуляцией рецепторов сопровождается снижением поступления в кровь свободных жирных кислот, что нашло отражение в уменьшении уровня триглицеридов [33].

Также положительные метаболические эффекты АЗЛ-М продемонстрировало открытое наблюдательное исследование длительностью 24 недели, куда было включено 60 пациентов, получавших ранее терапию оригинальными сартанами: лозартаном, валсартаном или телмисартаном. В ходе исследования всем пациентам проведены суточное мониторирование АД, лабораторное обследование (липидный спектр, мочевиная кислота, глюкоза натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6). После перевода пациентов с терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном на АЗЛ-М снижение систолического АД составило соответственно 29,05%, 22,5% и 8,9%, диастолического АД — 18,82%, 20,46% и 8,54% ($p < 0,05$).

Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96%, 9,39%, 16,19%; С-реактивного белка соответственно на 20,93%, 22,22%, 11,25%; интерлейкина-6 на 6,15%, 28,92%, 14,81%; повышение адипонектина на 8,1%, 6,9, 4,7% в группах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном ($p < 0,05$) [33, 34].

Использование АЗЛ-М на животной модели (крысы линии Wistar) в качестве препарата фармакологической коррекции метаболического синдрома приводило к плеiotропному эффекту посредством активации внутриядерных рецепторов, способствуя нормализации углеводно-липидного обмена на молекулярном, биохимическом и клиническом уровнях, эффективно снижая проявления дисметаболических и острофазных реакций [35]. Способность АЗЛ-М улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с рецепторами отмечена как в эксперименте, так и в ряде клинических исследований [36, 37]. Представленные данные свидетельствуют о том, что АЗЛ-М как часть комплексного плана лечения сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний имеет преимущество для пациентов с АГ в сочетании с СД. При необходимости усиления антигипертензивного эффекта за счет использования комбинации препаратов возможно использование фиксированной комбинации с хлорталидомом, эффективность которой также хорошо изучена в многочисленных клинических исследованиях [38, 39].

Заключение

АЗЛ-М является не только эффективным антигипертензивным препаратом, но и обладает плеiotропными метаболическими эффектами, позволяющими считать его оптимальным для пациентов с АГ в сочетании с метаболическим синдромом, ожирением и СД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, Charchar FJ, Cro S, Damasceno A et al. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2019; 40(25):2006–2017. doi:10.1093/eurheartj/ehz373
2. Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., Ерина А. М., Бояринова М. А., Алиева А. С. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):98–108. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745 [Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, Erina AM, Boyarinova MA, Alieva AS et al. May measurement month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):98–108. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745. In Russian].
3. Шальнова С. А., Драпкина О. М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):209–215. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602 [Shalnova SA, Drapkina OM. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):209–215. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602. In Russian].
4. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б. Артериальная гипертензия у больных с сахарным диабетом. Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств. *Российский кардиологический журнал*. 2011;16(2):72–77. doi:10.15829/1560-4071-2011-2 [Morozova TE, Andrushchishina TB. Arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: an individualized choice of antihypertensive medications. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;16(2):72–77. doi:10.15829/1560-4071-2011-2. In Russian].
5. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 года. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):131–142. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL et al. Russian society of cardiology position paper on 2018 guidelines of the European society of cardiology/European society of arterial hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131–142. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142. In Russian].
6. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Ишина Т. И., Брагина Г. И., Васильева Л. В. Непропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общепедицинская задача. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):107–118. doi:10.15829/1560-4071-2018-12 [Podzolkov VI, Bragina AE, Ishina TI, Bragina LV, Vasilyeva LV. Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):107–118. doi:10.15829/1560-4071-2018-12. In Russian].
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey GJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839 [Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey GJ, Ceriello A, Delgado V et al. Leeds institute of cardiovascular and metabolic medicine, university of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839. In Russian].
8. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып. М., 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf> [Clinical guidelines. Algorithms of specialized diabetes care. specialized diabetes care. 9nd ed. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds M., 2019. URL: <https://diabetmed.net/wp-content/uploads/2019/12/12211-29550-6-PB.pdf>. In Russian].
9. Евдокимова А. Г., Голикова А. А., Стрюк Р. И., Лобанова Е. Г. Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций). *Consilium Medicum*. 2019;21(5):69–77. doi:10.26442/20751753.2019.5.190449 [Evdokimova AG, Golikova AA, Striuk RI, Lobanova EG. Modern aspects of diabetes mellitus type 2 treatment in cardiology practice (in the context of EASD/ADA consensus and Russian guidelines). *Consilium Medicum*. 2019;21(5):69–77. doi:10.26442/20751753.2019.5.190449. In Russian].
10. Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. А., Девев А. Д., Имаева А. Э., Муромцева Г. А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53–60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60 [Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YUA, Deev AD, Imaeva AE, Muromtseva GA et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):53–60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60. In Russian].
11. Лиходей Н. В., Калашникова М. Ф., Лиходей Е. М., Фадеев В. В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. *Сахарный диабет*. 2018;21(1):5–14. doi:10.14341/DM8781 [Likhodey NV, Kalashnikova MF, Likhodey EM, Fadeyev VV. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(1):5–14. doi:10.14341/DM8781. In Russian].
12. Добрынина И. С., Алёхин И. О., Разворотнев А. В. Оценка когнитивных нарушений у пациентов сахарным диабетом II типа и их влияние на приверженность к терапии. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2019;22(1):4–9. [Dobrynina IS, Alyokhin IO, Razvorotnev AV. Assessment of cognitive impairment in patients with diabetes type ii and their impact on adherence to therapy. *Prikladnyes Informatsionnye Aspekty Meditsiny = Applied Issues of Medicine*. 2019;22(1):4–9. In Russian].
13. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики

- и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(1):5–66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA et al. Comorbidities in clinical practice. algorithms for diagnostics and treatment. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18(1):5–66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66. In Russian].
14. Науменко Е. П. Диагностика ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Здоровоохранение (Минск). 2018;(9):38–46. [Naumenko E. Diagnosis of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. Healthcare (Minsk). 2018;(9):38–46. In Russian].
15. Шамес Д. В. Факторы риска рестенозов коронарных артерий при экстренном или плановом стентировании. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(4):116–123. doi:10.20969/VSKM.2019.12(4).116–123 [Shames DV. Coronary artery restenosis risk factors in emergency or planned stenting. Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019;12(4):116–123. doi:10.20969/VSKM.2019.12(4).116–123. In Russian].
16. Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. Исходы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, стентированных по поводу стенокардии напряжения. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3800. doi:10.15829/1560-4071-2020-3800 [Akhtereyev RN, Galyavich AS, Baleeva LV, Galeeva ZM. Outcomes in patients with hypertension and type 2 diabetes receiving a stent for angina. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3800. doi:10.15829/1560-4071-2020-3800. In Russian].
17. Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., Осокина А. В., Кузьмина А. А., Груздева О. В. и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):40–48. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-40-48 [Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, Osokina AV, Kuzmina AA, Gruzdeva OV et al. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):40–48. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-40-48. In Russian].
18. Вершинина Е. О., Репин А. Н. Предикторы отдаленных фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Российский кардиологический журнал. 2018;(11):34–43. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43 [Vershinina EO, Repin AN. Predictors of long-term fatal cardiovascular events after planned percutaneous coronary interventions. Russian Journal of Cardiology. 2018;(11):34–43. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43. In Russian].
19. Карева Е. Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):11–21. [Kareva EN. Evolution of angiotensin receptor blockers. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy. 2016;25(3):11–21. In Russian].
20. Cosentino F, Johansson I, Mellbin LG, Ostgren CJ, Linde C, Rydén L et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
21. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova E et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
22. Чазова И. Е., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В., Маркова Т. Н., Мазурина Н. В., Ежов М. В. и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020;17(1):7–45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051 [Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, Markova TN, Mazurina NV, Yezhov MV et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2020;17(1):7–45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051. In Russian].
23. Rizos CV, Milionis HJ, Kostapanos MS, Florentin M, Kostara CE, Elisaf MS et al. Effects of rosuvastatin combined with olmesartan, irbesartan, or telmisartan on indices of glucose metabolism in Greek adults with impaired fasting glucose, hypertension, and mixed hyperlipidemia: a 24-week, randomized, open-label, prospectivestudy. Clin Ther. 2010;32(3):492–505. doi:10.1016/j.clinthera.2010.03.018
24. Карпов Ю. А., Мелехов А. В. Кандесартан: выход за пределы сердечно-сосудистого континуума. Атмосфера. Новости кардиологии. 2019;(2):31–40. URL: <https://rucont.ru/efd/683574> (Дата обращения: 06.04.2021). [Karpov YuA, Melekhov AV. Candesartan: going beyond cardiovascular continuum. Atmosfera. News Card. 2019;(2):31–40. URL: <https://rucont.ru/efd/683574> (Accessed: 06.04.2021). In Russian].
25. Rawish E, Nickel L, Schuster F, Stoelting I, Frydrychowicz A, Saar K et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. J Endocrinol. 2020;244(1):95–110. doi:10.1530/JOE-19-0319
26. Трухан Д. И. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией: фокус внимания на кандесартан. Системные гипертензии. 2014;11(3):24–29. doi:10.26442/SG29031 [Trukhan DI. Angiotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in patients with concomitant pathology: focus on candesartan. Systemic Hypertensions. 2014;11(3):24–29. doi:10.26442/SG29031. In Russian].
27. Леонова М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский совет. 2014;17:66–71. [Leonova MV. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. Meditsinskiy Sovet = Medical Council. 2014;17:66–71. In Russian].
28. Bönner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013;27(8):479–486. doi:10.1038/jhh.2013.6
29. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. Hypertens Res. 2012;35(5):552–558. doi:10.1038/hr.2012.8
30. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, Perez A, Cao C et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13(7):467–472. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x
31. Bakris GL, Sica D, Weber M, White WB, Roberts A, Perez A et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13(2):81–88. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x
32. Троицкая Е. А., Старостина Е. С., Кобалава Ж. Д. Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального

давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):74–81. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-74-81 [Troitskaya EA, Starostina ES, Kobalava ZhD. Efficacy of azilsartan medoxomil on the daily profile of peripheral and central arterial pressure and arterial stiffness in hypertensives with type 2 diabetes. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):74–81. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-74-81. In Russian].

33. Chazova IE, Zhernakova YV. An international multicenter observational non-interventional prospective study of the efficacy of azilsartan medoxomil in overweight or obese patients with arterial hypertension (CONSTANT). *Curr Med Res Opin*. 2021;37(2):185–193. doi:10.1080/03007995.2020.1844647

34. Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. Системные гипертензии. 2016;13(3):6–12. URL: file://vozmozhnosti-novogo-blokatora-retseptorov-k-angiotenzinu-v-uluchshenii-kontrolya-arterialnoy-gipertonii-mezhdunarodnoe-mnogotsentrovoye-nablyudatelnoe-neinterventsionnoe-prospektivnoe-issledovanie-primeneniya-.pdf. (Дата обращения: 06.04.2021). [Zhernakova YuV, Chazova IE. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. *Systemic Hypertension*. 2016;13(3):6–12. Available at: file://vozmozhnosti-novogo-blokatora-retseptorov-k-angiotenzinu-v-uluchshenii-kontrolya-arterialnoy-gipertonii-mezhdunarodnoe-mnogotsentrovoye-nablyudatelnoe-neinterventsionnoe-prospektivnoe-issledovanie-primeneniya-.pdf. (Accessed: 06.04.2021). In Russian].

35. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Блинова Н. В., Рогоза А. Н. Новый блокатор рецепторов ангиотензина II Эдарби® как часть патогенетического лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. Системные гипертензии. 2017;14(3):28–35. doi:10.26442/2075-082X_14.3.28-35 [Chazova IYe, Zhernakova YuV, Blinova NV, Rogozha AN. The new angiotensin II receptor blocker Edarbi as part of the pathogenetic treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. *Systemic Hipertension*. 2017;14(3):28–35. doi:10.26442/2075-082X_14.3.28-35. In Russian].

36. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D. Azilsartan as a potent antihypertensive drug with possible pleiotropic cardiometabolic effects: a review study. *Front Pharmacol*. 2016;7:235. doi:10.3389/fphar.2016.00235

37. Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):70–79. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-70-79 [Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, Salasyuk AS, Smirnova VO, Popova EA. Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other arbs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(1):70–79. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-70-79. In Russian].

38. Петренко В. И., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Гордиенко А. И., Сорокина Л. Е., Кучеренко А. Экспериментальное

исследование патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и возможности их коррекции с помощью азилсартана. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018;8(4):21–27. [Petrenko VI, Kubyshkin AV, Fomochkina II, Gordienko AI, Sorokina LE, Kucherenko AS. Experimental study of pathogenetic mechanisms of the metabolic syndrome at the molecular level and its correction with azilsartan. *Krymskiy Zhurnal Eksperimental'noy i Klinicheskoy Meditsiny = Crimean Journal Experimental and Clinical Medicine*. 2018;8(4):21–27. In Russian].

39. Kwon A, Kim GH. Single-pill combination therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for treatment of hypertension: a systematic review. *Clin Ther*. 2020;42(7):1390–1403. doi:10.1016/j.clinthera.2020.05.015

Информация об авторах

Кочергина Анастасия Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ, научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000–0003–3998–7028, e-mail: noony88@mail.ru;

Барбараш Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000–0002–4642–3610, e-mail: olb61@mail.ru.

Author information

Anastasia M. Kochergina, MD, PhD, Assistant, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Researcher Staff, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0003–3998–7028, e-mail: noony88@mail.ru;

Olga L. Barbarash, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–4642–3610, e-mail: olb61@mail.ru.