

**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

Симонова Г. И. (Новосибирск)

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)

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)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год

Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,

www.journal.ahleague.ru

на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

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

Тел.: +7(812)702-37-33.

Е-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

G. I. Simonova (Novosibirsk)

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)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
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

The Journal is included
in Russian Science 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: +7(812)702-37-33.

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

Содержание:

- 482** Баланова Ю. А., Шальнова С. А.,
Кутенко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В.,
Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е.,
Максимов С. А., Бойцов С. А.,
Драпкина О. М. от имени участников
исследования ЭССЕ-РФ. **Популяционные
аспекты терапии артериальной
гипертензии. Фокус на фиксированные
комбинации**
- 492** Цыганкова Д. П., Баздырев Е. Д.,
Агиенко А. С., Нахратова О. В.,
Индукаева Е. В., Артамонова Г. В.,
Барбараш О. Л. **Связь стереотипов
питания с артериальной гипертензией
у жителей Сибири**
- 501** Симонова Г. И., Мустафина С. В.,
Рымар О. Д., Малюткина С. К.,
Щербакова Л. В., Каширина А. П.,
Никитин Ю. П., Рагино Ю. И. **Ассоциации
холестерина липопротеинов невысокой
плотности с метаболическим синдромом,
диабетом и артериальной гипертензией
в популяции 45–69 лет**
- 518** Денисова Д. В., Щербакова Л. В.
**Распространенность и многолетние
тренды артериальной гипертензии
у подростков 14–18 лет г. Новосибирска
(1989–2019) в свете новых международных
руководств по оценке артериального
давления в подростковом возрасте**
- 532** Рябиков А. Н., Шахматов С. Г.,
Маздорова Е. В., Гусева В. П., Симонова Г. И.,
Гафаров В. В., Веревкин Е. Г.,
Малюткина С. К. **Прогностическое значение
геометрических вариантов гипертрофии
левого желудочка в 12-летнем когортном
исследовании**
- 546** Кавешников В. С., Трубачева И. А.,
Серебрякова В. Н. **Факторы, связанные
с эффективностью контроля
артериальной гипертензии в общей
популяции трудоспособного возраста**

Content:

- 482** Balanova Yu.A., Shalnova S.A.,
Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V.,
Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E.,
Maksimov S.A., Boitsov S.A., Drapkina O.M.
on behalf of the participants
in the ESSE-RF study. **Population aspects
of arterial hypertension therapy.
Focus on fixed combinations**
- 492** Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D.,
Agienko A.S., Nakhratova O.V.,
Indukaeva E.V., Artamonova G.V.,
Barbarash O.L. **Relationship between dietary
stereotypes and arterial hypertension among
residents of Siberia**
- 501** Simonova G.I., Mustafina S.V.,
Rymar O.D., Malyutina S.K.,
Shcherbakova L.V., Kashirina A.P.,
Nikitin Yu.P., Ragino Yu.I. **Association
of non-high-density lipoprotein
hypercholesterol with metabolic syndrome,
diabetes and arterial hypertension
in the population of 45–69 years adults**
- 518** Denisova D.V., Shcherbakova L.V.
**Prevalence and long-term trends
of arterial hypertension in adolescents aged
14–18 years in Novosibirsk (1989–2019)
according to the new international guidelines
for management of high blood pressure in
adolescence**
- 532** Ryabikov A.N., Shakhmatov S.G.,
Mazdorova E.V., Guseva V.P.,
Simonova G.I., Gafarov V.V., Verevkin E.G.,
Malyutina S.K. **Prognostic significance
of geometric patterns of left ventricular
hypertrophy in a 12-year cohort study**
- 546** Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A.,
Serebryakova V.N. **Factors, associated
with effective control of arterial hypertension
in the general working-age population**

Содержание:

- 557** 557 Кочетков А. И., Батюкина С. В., Шаталова Н. А., Дё В. А., Куликов И. С., Араблинский Н. А., Воеводина Н. Ю., Шастина В. Р., Горбатенкова С. В., Черняева М. С., Остроумова О. Д., Сычев Д. А. **Анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности и их соответствие критериям STOPP/START**
- 573** Бастриков О. Ю., Григоричева Е. А., Исаева Е. Р. **Прогностическая значимость гендерных и половых факторов риска в развитии артериальной гипертензии в организованной популяции**
- 585** Овсянникова А. К., Дудина М. В., Галенок Р. Б., Рымар О. Д. **Частота артериальной гипертензии у лиц молодого возраста при разных типах сахарного диабета**
- 593** Покоева З. А., Пушкарев Б. С., Большакова О. В., Ильямакова Н. А., Витковский Ю. А. **Исследование варианта rs11064153 гена SCNN1A у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых людей на территории Забайкальского края**
- 600** Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н. **Рефрактерная артериальная гипертензия: гиперактивность симпатической нервной системы, почка и подходы к повышению клинической эффективности антигипертензивной лекарственной терапии**

Content:

- 557** Kochetkov A. I., Batyukina S. V., Shatalova N. A., De V. A., Kulikov I. S., Arablinsky N. V., Voevodina N. Yu., Shastina V. R., Gorbatenkova S. V., Chernyaeva M. A., Ostroumova O. D., Sychev D. A. **Analysis of the structure of drug prescriptions in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation in conditions of comorbidity and their compliance with the STOPP/START criteria**
- 573** Bastrikov O. Yu., Grigoricheva E. A., Isaeva E. R. **Prognostic significance of gender and sexual risk factors in the development of arterial hypertension in an organized population**
- 585** Ovsyannikova A. K., Dudina M. V., Galenok R. B., Rymar O. D. **The frequency of arterial hypertension in young people with different types of diabetes mellitus**
- 593** Pokoeva Z. A., Pushkarev B. S., Bolshakova O. V., Ilyamakova N. A., Vitkovskiy Yu. A. **Research of the rs11064153 variant of the SCNN1A gene in patients with arterial hypertension and in healthy people in the Trans-Baikal Territory**
- 600** Kuzmin O. B., Zhezha V. V., Buchneva N. V., Landar L. N. **Refractory arterial hypertension: hyperactivity of the sympathetic nervous system, kidney and approaches to antihypertensive drug therapy**



Дорогие читатели!

Этот выпуск нашего журнала представляет драгоценный пласт исследований российской кардиологической научной школы эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Стремительному развитию этой области знаний способствовал опыт многоцентровых российских и международных исследований, который предоставил данные по мониторингу ситуации, временным траекториям ССЗ и их факторов риска практически по всем регионам Российской Федерации. Сотрудничество, стандартизация исследований являются безусловными достижениями Российского кардиологического общества. Именно в крупных многоцентровых исследованиях, таких как ЭССЕ-РФ, появилась возможность получения надежных данных для проспективного когортного анализа вклада конвенционных и неконвенционных факторов риска, включая генетические детерминанты, в развитие новых случаев кардиоваскулярных заболеваний, их осложнений, а также в преждевременную смертность населения России.

В фокусе нашего выпуска — эпидемиология артериальной гипертензии:

- популяционные аспекты терапии артериальная гипертензия (АГ) с акцентом на фиксированные комбинации для повышения эффективности контроля АГ;

- связь стереотипов питания с АГ у жителей Сибири;

- особенности атерогенного спектра липидов крови (ХС-неЛПВП) при АГ, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа;

- АГ у подростков в свете новых международных руководств по оценке артериального давления;

- анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с АГ и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности;

- геометрические варианты гипертрофии левого желудочка в 12-летнем когортном исследовании;

- рефрактерная АГ и подходы к повышению клинической эффективности антигипертензивной лекарственной терапии.

Команда авторов статей и редакция журнала «Артериальная гипертензия» надеются, что информация выпуска будет полезна медицинскому сообществу.

С уважением,

профессор, д. м. н.,
заслуженный деятель науки РФ,
главный научный сотрудник НИИТПМ —
филиал ИЦиГ СО РАН
Г. И. Симонова

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.03

Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации

Ю. А. Баланова¹, С. А. Шальнова¹, В. А. Куценко^{1,2},
А. Э. Имаева¹, А. В. Капустина¹, Г. А. Муромцева¹,
С. Е. Евстифеева¹, С. А. Максимов¹, С. А. Бойцов³,
О. М. Драпкина¹ от имени участников исследования
ЭССЕ-РФ

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Московский
государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии имени академика Е. И. Чазова»,
Москва, Россия

Контактная информация:
Баланова Юлия Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
E-mail: jbalanova@gnicpm.ru

*Статья поступила в редакцию
05.07.22 и принята к печати 26.07.22.*

Резюме

Повышенное артериальное давление (АД) остается лидирующим фактором риска ишемической болезни сердца, инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний почек, а также развития деменции. **Цель исследования** — оценить частоту назначения антигипертензивных препаратов (АГП) с выделением доли фиксированных комбинаций (ФК) среди лиц 25–64 лет, обследованных в 16 регионах РФ в рамках исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2. **Материалы и методы.** В анализ вошли результаты обследования представительных выборок населения РФ в исследованиях ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг., мужчины: N = 8376 и женщины N = 13546 чел.) и ЭССЕ-РФ2 (2017 г., мужчины: N = 3000 и женщины N = 3714 чел.). Каждый участник подписывал информированное согласие. Артериальная гипертензия (АГ) определялась при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст., и/или если обследованный сообщал о приеме АГП. Под отсутствием контроля АГ понимали долю больных (%) с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. от общего числа больных АГ. Информация о принимаемых АГП фиксировались со слов больного (фирменное название препарата) с последующей кодировкой по Международным непатентованным наименованиям лекарственных средств. **Результаты.** В российской популяции отмечено снижение доли неконтролирующих АД с 78,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 77,7–79,3) в ЭССЕ-РФ до 73,0 % (95 % ДИ 71,3–74,6) в ЭССЕ-РФ2. Прием ФК выявлен у 15,6 % (95 % ДИ 13,8–18,0) больных, находящихся на лечении в исследовании ЭССЕ-РФ, тогда как доля таких больных в ЭССЕ-РФ2 снизилась до 10,9 % (95 % ДИ 9,2–12,8), $p < 0,001$. Самой распространенной ФК явилось сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика (ЭССЕ-РФ: 49,1 % и ЭССЕ-РФ2: 45,9 %). На втором месте в ЭССЕ-РФ — диуретик + блокаторы рецепторов ангиотензина II (25,8 %), в ЭССЕ-РФ2 — антагонист кальция (АК) + ИАПФ (22,4 %). Более современная комбинация, а именно: сочетание ИАПФ и АК отмечена лишь у 8,7 % в ЭССЕ-РФ, тогда как в ЭССЕ-РФ2 доля данной

ФК увеличилась в 2,5 раза. **Заключение.** В популяции РФ только 10–15 % больных АГ получают ФК АГП. Увеличение приема ФК может способствовать повышению приверженности терапии, что крайне важно для российской популяции, плохо контролирующей АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, контроль артериальной гипертензии, фиксированные комбинации

Для цитирования: Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):482–491. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491

Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations

J. A. Balanova¹, S. A. Shalnova¹, V. A. Kutsenko^{1,2},
A. E. Imaeva¹, A. V. Kapustina¹, G. A. Muromtseva¹,
S. E. Evstifeeva¹, S. A. Maksimov¹, S. A. Boytsov³,
O. M. Drapkina¹ on behalf of the participants
of the ESSE-RF study

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology named after academician E. I. Chazov, Moscow, Russia

Author information:

Yulia A. Balanova,
National Medical Research Center
for Therapy and Preventive Medicine,
10/3 Petroverigsky alleyway, Moscow,
101990 Russia.
E-mail: jbalanova@gnicpm.ru

Received 05 July 2022;
accepted 26 July 2022.

Abstract

High blood pressure (BP) remains the leading risk factor for coronary heart disease, stroke, other cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and dementia. **Objective.** To estimate the frequency of prescribing antihypertensive drugs (AHD) with the allocation of the proportion of fixed combinations (FC) among people aged 25–64 years examined in 16 regions of the Russian Federation as part of the ESSE-RF and ESSE-RF2 studies. **Design and methods.** The analysis included the results of a survey of representative samples of the population of the Russian Federation in the ESSE-RF studies (2012–2014, men: N = 8376 and women N = 13546 people) and ESSE-RF2 (2017, men: N = 3000 and women N = 3714 people). Each participant signed an informed consent. Arterial hypertension (AH) was defined as systolic BP ≥ 140 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 90 mm Hg and/or if the examined reported taking AHD. Under the lack of control of AH, we understood the proportion of patients (%) with BP levels $\geq 140/90$ mm Hg of the total number of patients with AH. Information about the AHD taken was recorded from the words of the patient (trade name of the drug) followed by coding according to the International Nonproprietary Names of Drugs. **Results.** In the Russian population, there was a decrease in the proportion of uncontrolled BP from 78,5 % (95 % confidence interval (CI) 77,7–79,3) in ESSE-RF to 73,0 % (95 % CI 71,3–74,6) in ESSE-RF2. FC intake was detected in 15,6 % (95 % CI 13,8–18,0) of patients treated in the ESSE-RF study, while the proportion of such patients in the ESSE-RF2 decreased to 10,9 % (95 % CI 9,2–12,8), $p < 0,001$. The most common FC was the combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and a diuretic (ESSE-RF: 49,1 % and ESSE-RF2: 45,9 %). In second place in ESSE-RF is a diuretic + angiotensin receptor blockers (25,8 %), in ESSE-RF2 — calcium channel blockers (CCB) + ACEI (22,4 %). A more modern combination, namely: the combination of ACEI and CCB, was noted only in 8,7 % in ESSE-RF, while in ESSE-RF2 the proportion of this FC increased by 2,5 times. **Conclusions.** In the population of the Russian Federation, only 10 %–15 % of patients with AH

receive FC AHD. An increase in FC intake may contribute to an increase in adherence to therapy, which is extremely important for the Russian population with poor BP control.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, hypertension control, fixed combinations

For citation: Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Maksimov SA, Boitsov SA, Drapkina OM on behalf of the participants in the ESSE-RF study. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):482–491. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491

Введение

Несмотря на почти неизменные в целом показатели частоты артериальной гипертензии (АГ) за последние 30 лет в некоторых странах, в мире отмечается значимый рост имеющих это заболевание. Как показал крупный анализ, включивший свыше 104 млн обследованных, в 2019 году частота АГ среди лиц 30–79 лет составила среди мужчин 34 % и 32 % среди женщин, в то время как общее число имеющих АГ за 30-летний период удвоилось с 317 млн. (1990) до 626 млн (2019) [1]. В российской популяции можно говорить о росте частоты АГ [2] преимущественно за счет увеличения ее у мужчин, что ассоциировано с увеличением распространенности ожирения среди них. На фоне демографического старения населения можно прогнозировать также общий рост числа больных АГ в нашей стране и возрастающее социально-экономическое бремя заболевания, ущерб от которого в настоящий момент составляет около 1 % валового внутреннего продукта РФ в год [3]. Особенность лечения АГ заключается в том, что с возрастом назначение антигипертензивных препаратов (АГП) увеличивается, а эффективность лечения снижается.

Повышенное артериальное давление (АД) остается лидирующим фактором риска ишемической болезни сердца, инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний почек, а также развития деменции [4]. АГ следует рассматривать не только как самостоятельное заболевание, но и как мощный фактор риска хронических инфекционных заболеваний. В исследовании Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC) выявлена линейная связь между уровнем АД и возникновением ишемического и геморрагического инсульта для женщин, для мужчин дополнительно ишемической болезни сердца, отмечена линейная связь между уровнем АД и смертностью от инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертностью как среди мужчин, так и среди женщин [5]. Повышение риска смерти сердечно-сосудистых событий показано в популяциях Тюмени, Томска и Москвы [6–8].

На российской когорте, сформированной из 11 регионов РФ, продемонстрировано, что наличие АГ статистически значимо ухудшает выживаемость, в том числе сердечно-сосудистую, повышая риск

развития нефатальных сердечно-сосудистых событий. Среди имеющих АГ наиболее низкие показатели выживаемости — у неэффективно леченых больных [9].

Вместе с тем установлено влияние улучшения контроля АД в популяции на снижение риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В систематическом обзоре с метаанализом А. Sakima и соавторов (2019) отмечено, что достижение АД < 130/80 мм рт. ст., что несколько ниже существующих в РФ критериев < 140/90 мм рт. ст. как первого целевого уровня снижения АД [13], связано со значимым уменьшением основных сердечно-сосудистых событий [19]. Метаанализ, выполненный The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2021) продемонстрировал, что снижение систолического АД на 5 мм рт. ст. снижает риск основных сердечно-сосудистых событий примерно на 10 %, вне зависимости от предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза [10].

В РФ доля имеющих повышенный уровень АД (систолическое АД $\geq$ 140 мм рт. ст. или диастолическое АД $\geq$ 90 мм рт. ст.) независимо от приема АГП высока — 41,1 % среди мужчин и 29,0 % среди женщин по материалам исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)» и 41,0 % и 39,9 % в ЭССЕ-РФ2 соответственно. Среди имеющих АГ контроль АД регистрируется не более чем у четверти больных [2, 11, 12].

На фоне роста частоты АГ в российской популяции и неудовлетворительного контроля заболевания, особенно среди российских мужчин, целесообразно рассмотреть эпидемиологические аспекты лечения АГ. В рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020» отмечено, что большинству пациентов с АГ для достижения целевого уровня АД требуется назначение комбинации как минимум из двух АГП, в то время как монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа имеющих заболевание [13]. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям (ФК) АГП. Как показал систематический обзор с метаанализом, выполненный G. Parati и соавторами (2021), назначение ФК вместо комбинации

2 и более АГП приводит к улучшению приверженности и лучшему контролю АД у пациентов с АГ [14].

Целью настоящего исследования стала оценка частоты приема АГП с выделением доли ФК среди лиц 25–64 лет, обследованных в 16 регионах РФ в рамках исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2.

Материалы и методы

В анализ вошли результаты обследования представительных выборок населения РФ в рамках исследований ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг., мужчины: $N = 8376$ и женщины $N = 13546$ чел.) и ЭССЕ-РФ2 (2017 г., мужчины: $N = 3000$ и женщины $N = 3714$ чел.). Исследования выполнялись по единому протоколу с использованием систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки, сформированной по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Киша. Детальное описание формирования выборок и основные итоги, касающиеся распространенности АГ, осведомленности больных о наличии заболевания, охвата лечением и его эффективности детально были даны ранее [2, 11, 15].

Исследование было одобрено НЭК (независимый этический комитет) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Измерение АД выполнялось в положении сидя, на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом примерно 2–3 минуты, учитывалось среднее из двух измерений. АГ определялась при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст., и/или если обследованный сообщал о приеме АГП. Под отсутствием контроля АГ понимали долю больных (%) с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. от общего числа больных АГ. Информация о принимаемых АГП фиксировались со слов больного (фирменное название препарата) с последующей кодировкой по Международным непатентованным наименованиям лекарственных средств в соответствии с классами АГП. Для последующей статистической обработки каждому классу АГП был присвоен код, причем ФК можно было проанализировать как по входящим в него классам АГП, так и, собственно, как ФК.

Результаты

В российской популяции среди имеющих АГ отмечены довольно высокие показатели, характеризую-

ющие отсутствие контроля АД, с выраженными межрегиональными различиями (табл.). Однако отмечено снижение доли неконтролирующих с 78,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 77,7–79,3) в ЭССЕ-РФ до 73,0% (95% ДИ 71,3–74,6) в ЭССЕ-РФ2.

Проанализирована частота назначения АГП в исследованиях ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 среди имеющих заболевание и принимающих АГП. Большая часть лиц с АГ принимала только 1 препарат, около четверти принимала 2 препарата и около 7% — 3 и более (рис. 1). Следует отметить, что эти цифры не претерпели существенных изменений с 2013 по 2017 годы.

Ранее в публикациях по итогам исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 были представлены данные о АГП, принимаемых больными АГ — на первом месте в РФ устойчиво остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [2, 11]. В анализ были включены лишь АГП, относящиеся к 5 основным классам, являющимся основой медикаментозной терапии — ИАПФ, бета-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК) и диуретики. В категорию другие вошли препараты центрального действия альфа- и бета-адреноблокаторы, в том числе клофелин. Однако при анализе всех ответов на вопрос «В течение последних 2 недель принимали ли Вы какие-либо лекарства (медицинские препараты) от повышенного АД, выписанные врачом или другим медицинским сотрудником?» продемонстрировано, что в качестве АГП пациенты называют, а врачи (что особенно настораживает) фиксируют не только устаревшие, такие, например, как адельфан и раунатин, но и не относящиеся к АГП, рекомендуемым к лечению (рис. 2, 3). В качестве последних указаны, к примеру, такие препараты, как антиагреганты, кавинтон, статины, валокордин, но-шпа, новопассит, настойка пиона etc. Стоит отметить, что, тогда как количество лиц, принимающих устаревшие препараты, снизилось от ЭССЕ-РФ к ЭССЕ-РФ2, то доля указывающих не-АГП как препараты для лечения АГ, не изменилась. Некоторые больные принимают как рекомендованные препараты, так и не относящиеся к таковым. Ряд больных не помнит названий принимаемых препаратов. Это поднимает проблему недостаточной грамотности больных в отношении своего здоровья.

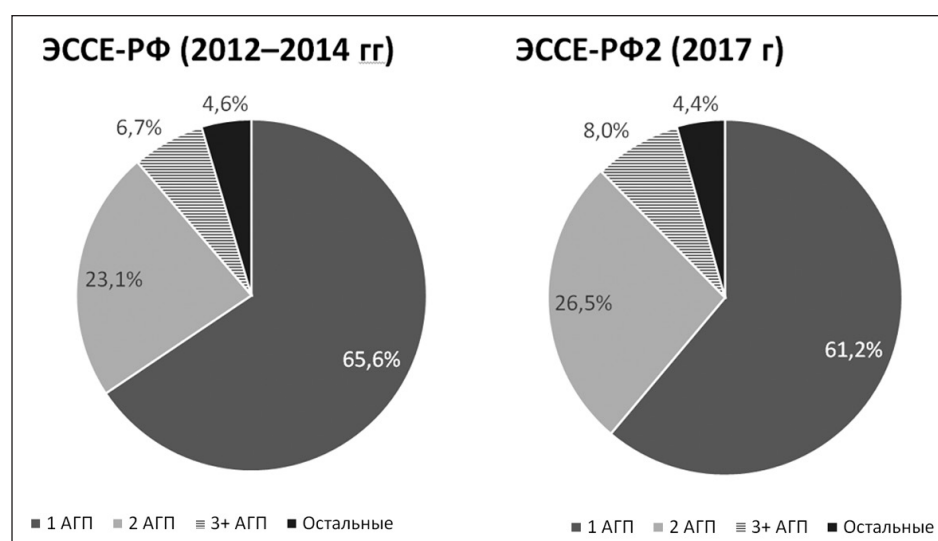
Прием АГП в виде ФК выявлен у 15,6% (95% ДИ 13,8–18,0) больных, находящихся на лечении в исследовании ЭССЕ-РФ, однако доля таких больных в ЭССЕ-РФ2 снизилась до 10,9% (95% ДИ 9,2–12,8), $p < 0,001$. Проанализировано распределение принимаемых ФК по классам входящих в них АГП (рис. 4).

**ДОЛЯ НЕ КОНТРОЛИРУЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ СРЕДИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ИМЕЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ
ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭССЕ-РФ И ЭССЕ-РФ2**

Регион	Мужчины		Женщины		Всего	
	%	95 ДИ	%	95 ДИ	%	95 ДИ
ЭССЕ-РФ						
Волгоградская область	74,6	(68,3–80,1)	60,5	(56,0–64,9)	67,1	(63,5–70,6)
Вологодская область	91,4	(88,0–94,0)	82,1	(77,6–86,0)	86,5	(83,8–88,9)
Воронежская область	90,8	(87,4–93,5)	85,3	(82,4–87,8)	87,9	(85,8–89,7)
Ивановская область	84,1	(79,7–87,9)	78,7	(75,3–81,8)	81,2	(78,6–83,6)
Кемеровская область	89,0	(85,6–91,9)	73,4	(69,1–77,4)	80,7	(77,9–83,3)
Красноярский край	86,6	(82,5–90,0)	76,8	(72,5–80,8)	81,4	(78,4–84,1)
Оренбургская область	85,7	(81,0–89,6)	68,5	(63,7–73,1)	76,6	(73,3–79,8)
Приморский край	87,1	(83,5–90,1)	77,0	(73,2–80,6)	81,7	(79,1–84,1)
РСО-Алания	80,4	(75,5–84,7)	55,4	(51,7–59,2)	67,1	(64,1–70,0)
Санкт-Петербург	81,5	(76,2–86,0)	69,9	(65,2–74,3)	75,3	(71,9–78,6)
Томская область	86,8	(82,7–90,3)	69,3	(64,7–73,6)	77,5	(74,4–80,4)
Тюменская область	88,2	(83,7–91,8)	84,4	(81,6–87,0)	86,2	(83,9–88,3)
ЭССЕ-РФ2						
Краснодар	90,7	(87,6–93,2)	72,0	(67,1–76,4)	80,8	(78,0–83,4)
Омск	67,8	(62,2–73,0)	49,1	(43,5–54,6)	57,9	(53,9–61,8)
Рязань	83,1	(79,2–86,6)	65,2	(60,5–69,6)	73,6	(70,6–76,5)
Карелия	84,6	(79,8–88,7)	67,5	(62,6–72,1)	75,6	(72,2–78,8)

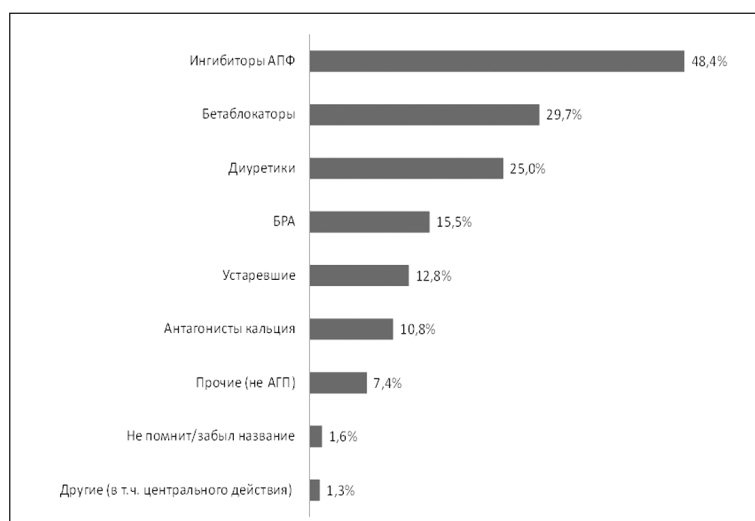
Примечание: ДИ — доверительный интервал.

**Рисунок 1. Распределение лиц с артериальной гипертензией,
получающих антигипертензивные препараты по числу принимаемых препаратов**



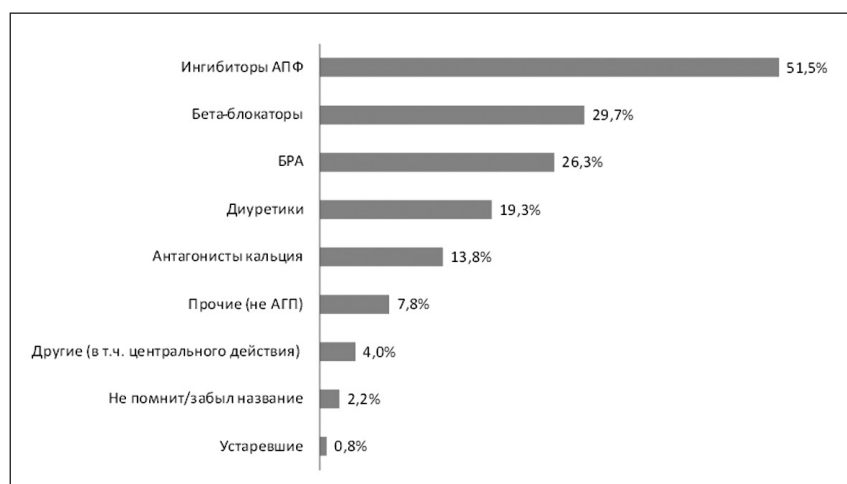
Примечание: АГП — антигипертензивные препараты.

Рисунок 2. Распределение антигипертензивных препаратов по классам в общей структуре назначений (среди лиц с артериальной гипертензией, принимающих препараты) в исследовании ЭССЕ-РФ



Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АГП — антигипертензивные препараты.

Рисунок 3. Распределение антигипертензивных препаратов по классам в общей структуре назначений (среди лиц с артериальной гипертензией, принимающих препараты) в исследовании ЭССЕ-РФ2



Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АГП — антигипертензивные препараты.

Внутри группы ФК самой распространенной комбинацией явилось сочетание ИАПФ и диуретика (ЭССЕ-РФ: 49,1 %, ЭССЕ-РФ2: 45,9 %). На втором месте в ЭССЕ-РФ — диуретик + БРА (25,8 %), в ЭССЕ-РФ2 — АК + ИАПФ (22,4 %). Более современная ФК, сочетание ИАПФ и АК отмечена лишь у 8,7 % в ЭССЕ-РФ, тогда как в ЭССЕ-РФ2 их доля увеличилась в 2,5 раза.

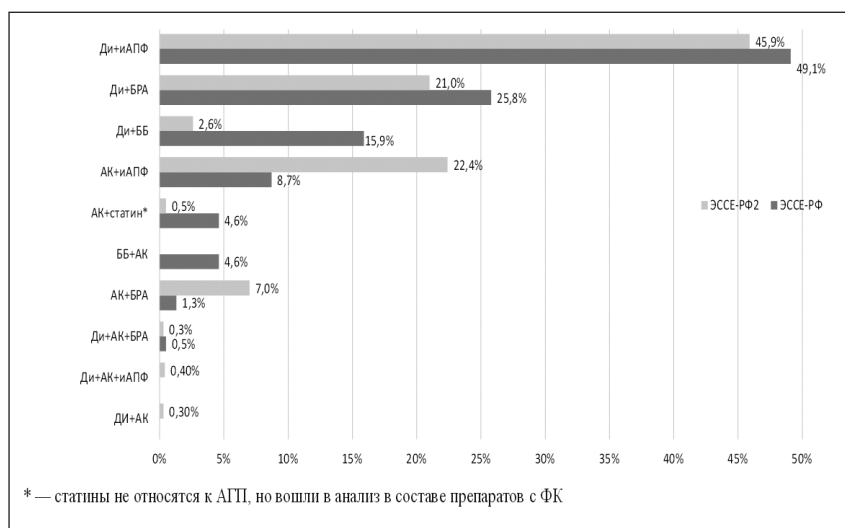
Обсуждение

Выполненный анализ представил популяционные данные, характеризующие долю лиц с некон-

тролируемой АГ и особенности приема АГП пациентами, получающими лечение. В РФ в последние годы устойчиво растет доля эффективно леченных больных АГ, достигающих целевых значений АД на фоне получаемой терапии [2, 16]. Однако задача контроля АГ — достижения целевых значений АД всеми имеющими заболевание, решаемая увеличением охвата лечением и его эффективности, остается важнейшей проблемой современного здравоохранения.

Руководства ESC/ESH и ACC/AHA, а также российские Клинические рекомендации «Артериальная

Рисунок 4. Частота приема различных типов фиксированных комбинаций среди лиц с артериальной гипертензией, принимающих антигипертензивные препараты в виде фиксированных комбинаций (общая сумма превышает 100 %, так как некоторые пациенты принимали более 2 препаратов с фиксированной комбинацией) в ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2



Примечание: Ди — диуретики; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ББ — бета-блокаторы; АК — антагонисты кальция; * — статины не относятся к антигипертензивным препаратам, но вошли в анализ в составе препаратов с фиксированными комбинациями.

гипертензия у взрослых» [13] рекомендуют монотерапию отдельным категориям больных, как правило, имеющим низкий сердечно-сосудистый риск, пациентам, имеющим 1-ю степень АГ или возраст > 80 лет. Как показал метаанализ, выполненный в 2019 году, начало лечения АГ комбинированной терапией малыми дозами является более эффективным в сравнении с монотерапией стандартными дозами [16]. Однако в РФ свыше половины принимающих АГП находится на монотерапии — как в исследовании ЭССЕ-РФ, так и в ЭССЕ-РФ2. Отмечена положительная динамика — увеличение числа больных, принимающих два АГП в исследовании ЭССЕ-РФ2 в сравнении с ЭССЕ-РФ.

В вышедших за последние годы рекомендациях по лечению АГ уделяется существенное внимание не только комбинированной терапии АГ, способствующей достижению целевых значений АД. Для повышения приверженности лечению АГП рекомендуется назначать в виде ФК. Так, в Канадских рекомендациях комбинированную антигипертензивную терапию рекомендуется начинать с ФК [17]. Повышение приверженности и улучшение контроля АГ при использовании ФК продемонстрировано в ряде метаанализов последних лет [18–20], обосновывающих важность внедрения терапии с использованием ФК в реальную врачебную практику. Российские исследователи также внесли свою лепту в изучение роли ФК в практике врача и пациента. Так, в исследовании ТРИУМВИРАТ при обследовании 1165 больных АГ (41 % мужчин и 59 % женщин) с некон-

тролируемым АД из 31 региона РФ было показано, что по сравнению с монотерапией комбинированная антигипертензивная терапия (ФК) обеспечивает более существенное снижение АД, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает приверженность пациентов лечению [21].

Таким образом, контроль АГ среди имеющих заболевание в российской популяции остается важнейшей проблемой, стоящей перед медицинским сообществом. Улучшение контроля АГ может быть достигнуто комплексным подходом, направленным на увеличение осведомленности о заболевании, охват лечения и достижения целевых показателей АД, что может быть решено в том числе увеличением числа пациентов, которые получают 2 и более АГП при наличии установленных показаний, а также ростом назначений ФК АГП. Прием АГП в виде ФК может способствовать повышению приверженности терапии, что крайне важно для российской популяции.

Выводы

В популяции РФ только 10–15 % больных АГ получают ФК АГП. Согласно российским клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых (2020)», согласующимся с европейскими рекомендациями, увеличение приема ФК — важный шаг на пути повышения приверженности больных терапии, что крайне важно для российской популяции, плохо контролирующей АД. Изучение динамики антигипертензивной терапии — значимая

составляющая стратегии контроля АГ на популяционном уровне.

Ограничения

В настоящий анализ вошли данные, полученные при обследовании 16 субъектов РФ из 85 имеющих. Данные Самарской области были исключены из анализа после прохождения контроля репрезентативности. В представительные выборки были включены мужчины и женщины 25–64 лет, исключены были тяжелые больные/нетранспортабельные, так как сбор данных на дому не был предусмотрен. Кроме того, не вошли лица, ведущие асоциальный образ жизни.

Этические нормы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом всех трех организаций. Все участники исследования ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 подписали информированное согласие.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rat Pharmacother Cardiol*. 2019;15(4):450–466. In Russian].
3. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Драпкина О. М. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(3):415–423. doi:10.20996/1819-6446-2020-05-03 [Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrзаматова AO, Mukaneeva DK, Khudyakov MB, Drapkina OM. Economic burden of hypertension in the Russian Federation. *Rat Pharmacother Cardiol*. 2020;16(3):415–423. In Russian].
4. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785–802. doi:10.1038/s41569-021-00559-8
5. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: The JPHC study. *Am J Hypertens*. 2009;22(3):273–280. doi:10.1038/ajh.2008.356
6. Акимова Е. В., Пушкарев Г. С., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от уровней артериального давления у мужчин и женщин Тюмени: результаты 12-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. 2013;85(3):70–74 [Akimova EV, Pushkarev GS, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Risk of cardiovascular death in relation to blood pressure levels in Tyumen men and women: results of a 12-year prospective study. *Ther Arkh*. 2013;85(3):70–74. In Russian].
7. Константинов В. В., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Тимофеева Т. Н., Шальнова С. А. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35–64 лет. Профилактическая медицина. 2013;16(1):3–7 [Konstantinov VV, Deev AD, Balanova IuA, Kapustina AV, Timofeeva TN, Shalnova SA. The cardiovascular risk profile and its contribution to survival in Moscow men and women aged 35–64 years. *Prof Med*. 2013;16(1):3–7. In Russian].
8. Долгалева И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю., Богайчук П. М. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). Российский кардиологический журнал. 2019;(1):32–37. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-32-37 [Dolgaeva IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, Shipkhineeva AYU., Bogaychuk PM. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). *Russ J Cardiol*. 2019;(1):32–37. In Russian].
9. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003 [Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovasc Ther Prev*. 2021;20(5):3003. In Russian].
10. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Ramakrishnan R et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;1;397(10285):1625–1636. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0
11. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytssov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(4):4–14. In Russian].
12. 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 про-

филактика. 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. Cardiovasc Ther Prev. 2014;13(6):4–11. In Russian].

13. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. In Russian].

14. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2021;77(2):692–705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781

15. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25–34 [Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Prev Med. 2013;6:25–34. In Russian].

16. Бадин Ю. В., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Поляков Д. С. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(1S):34–42 [Badin YV, Fomin IV, Belenkov YN, Mareev VY, Ageev FT, Polyakov DS et al. EPOCH-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiia = Cardiology. 2019;59(1S):34–42. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2445

17. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2019;37(9):1768–1774. doi:10.1097/HJH.0000000000002096

18. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. Can J Cardiol. 2018;1;34(5):506–525. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.022

19. DiPette DJ, Skeete J, Ridley E, Campbell NR, Lopez JP, Kishore SP et al. Fixed dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: Cli. doi:10.1111/jch.13426

20. Du LP, Cheng ZW, Zhang YX, Li Y, Mei D. The impact of fixed dose combination versus free equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. J Clin Hypertens. 2018;20(5):902–907. doi:10.1111/jch.13272

21. Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci. 2018;14(5):1125–1136. doi:10.5114/aoms.2018.77561

22. Карпов Ю. А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Кардиология. 2015;55(9):10–15. doi:10.18565/

cardio.2015.9.10–15 [Karpov YA. Study TRIUMVIRATE: reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering Drugs. Kardiologiia = Cardiology. 2015;55(9):10–15. In Russian].

Информация об авторах

Баланова Юлия Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8011–2798, e-mail: jbalanova@gnicpm.ru;

Шальнова Светлана Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2087–6483, e-mail: SShalnova@gnicpm.ru;

Куценко Владимир Александрович — младший научный сотрудник лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», ORCID: 0000–0001–9844–3122, e-mail: VKutsenko@gnicpm.ru;

Имаева Асия Эмверовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9332–0622, e-mail: Almaeva@gnicpm.ru;

Капустина Анна Владимировна — старший научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–9624–9374, e-mail: AKapustina@gnicpm.ru;

Муромцева Галина Аркадьевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0240–3941, e-mail: GMuromtseva@gnicpm.ru;

Евстифеева Светлана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7486–4667, e-mail: SEvstifeeva@gnicpm.ru;

Максимов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0545–2586, e-mail: SMaksimov@gnicpm.ru;

Бойцов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6998–8406, e-mail: info@cardioweb.ru;

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4453–8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

Author information

Yulia A. Balanova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0001–8011–2798, e-mail: jbalanova@gnicpm.ru;

Svetlana A. Shalnova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0003–2087–6483, e-mail: SShalnova@gnicpm.ru;

Vladimir A. Kutsenko, Junior Researcher, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Postgraduate Student, Department of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, ORCID: 0000-0001-9844-3122, e-mail: VKutsenko@gnicpm.ru;

Asiia E. Imaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-9332-0622, e-mail: AImaeva@gnicpm.ru;

Anna V. Kapustina, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-9624-9374, e-mail: AKapustina@gnicpm.ru;

Galina A. Muromtseva, PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-0240-3941, e-mail: GMuromtseva@gnicpm.ru;

Svetlana E. Evstifeeva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-7486-4667, e-mail: SEvstifeeva@gnicpm.ru;

Sergey A. Maksimov, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0003-0545-2586, e-mail: SMaksimov@gnicpm.ru;

Sergey A. Boytsov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center for Cardiology named after academician E. I. Chazov, ORCID: 0000-0001-6998-8406, e-mail: info@cardioweb.ru;

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-4453-8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:612.39(571.1/.5)

Связь стереотипов питания с артериальной гипертензией у жителей Сибири

Д. П. Цыганкова, Е. Д. Баздырев, А. С. Агиенко,
О. В. Нахратова, Е. В. Индукаева, Г. В. Артамонова,
О. Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Кемерово, Россия

Контактная информация:

Цыганкова Дарья Павловна,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бул., д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.
Тел.: 8 (3842) 34–53–91.
E-mail: cigadp@kemcardio.ru

*Статья поступила в редакцию
11.05.22 и принята к печати 23.05.22.*

Резюме

Цель исследования — оценить динамику эмпирически полученных стереотипов питания и артериальной гипертензии (АГ) по данным проспективного исследования среди населения крупного региона Сибири, а также связь между ними. **Материалы и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое проспективное групповое исследование населения в возрасте от 35 до 70 лет. В базовое исследование было включено 1124 женщины (70,3 %) и 476 мужчин (29,7 %). Средний возраст составил $54,9 \pm 9,75$ лет и $52,6 \pm 10,0$ лет соответственно, $p < 0,001$. Период наблюдения составлял 3 года с момента первого визита респондента. Для оценки частоты потребления продуктов питания использовалась адаптированная анкета (Questionnaire Food Frequency (FFQ)). Для выделения латентных факторов (стереотипов пищевого поведения) использовался факторный анализ (метод главных компонент). Связь стереотипов питания с наличием АГ оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $\leq 0,05$. **Результаты.** У мужчин распространенность АГ была максимальной среди лиц, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания (75,0 %), минимальная — у мужчин, следовавших смешанному стереотипу (60,1 %, $p = 0,034$). Среди женщин так же, как и среди мужчин наблюдалась максимальная распространенность АГ у лиц с фруктово-овощным стереотипом питания (71,1 %), а минимальная — с белково-углеводным (63,2 %, $p = 0,049$). Среди лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу, новые случаи АГ были определены у 30,9 %, белково-углеводному — 33,3 %, смешанному — 35,7 % ($p = 0,846$). Структура питания населения претерпела изменения за период наблюдения. Так, определились 5 основных стереотипов пищевого поведения: овощной, белково-углеводный, фруктовый, молочный и смешанный. Распространенность АГ статистически значимо не различалась среди лиц с различными стереотипами питания на проспективном этапе ($p = 0,337$): максимальная распространенность АГ наблюдалась среди лиц, следовавших овощному стереотипу (77,6 %), а минимальная — фруктовому (67,6 %). При проведении логистического регрессионного анализа после нивелирования влияния пола и возраста не было выявлено статистически значимых ассоциаций между стереотипами питания и развитием АГ. **Выводы.** 1. За три года наблюдения распространенность АГ среди жителей крупного промышленного региона Сибири увеличилась с 66,4 % до 72,0 %. 2. С помощью факторного анализа было определено три стереотипа питания: фруктово-овощной, белково-углеводный и смешанный. За время трехлетнего периода наблюдения рацион питания жи-

телей Сибири изменился: определились 5 основных стереотипов пищевого поведения — овощной, белково-углеводный, фруктовый, молочный и смешанный. 3. На базовом этапе АГ встречалась чаще среди лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу питания, особенно у мужчин молодого возраста. Во время проспективного этапа исследования — у лиц, предпочитавших овощной стереотип. 4. Логистический регрессионный анализ не выявил связи между паттернами питания и вероятностью развития АГ.

Ключевые слова: стереотипы питания, артериальная гипертензия, питание, артериальное давление

Для цитирования: Цыганкова Д. П., Баздырев Е. Д., Агиенко А. С., Нахратова О. В., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В., Барбараш О. Л. Связь стереотипов питания с артериальной гипертензией у жителей Сибири. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):492–500. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-492-500

Relationship between dietary stereotypes and arterial hypertension among residents of Siberia

D. P. Tsygankova, E. D. Bazdyrev, A. S. Agienko,
O. V. Nakhratova, E. V. Indukaeva, G. V. Artamonova,
O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases, Kemerovo, Russia

Corresponding author:

Daria P. Tsygankova,
Research Institute for Complex Issues of
Cardiovascular Diseases,
6 Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002
Russia.
Phone: 8 (3842) 34–53–91.
E-mail: cigadp@kemcardio.ru

Received 11 May 2022;
accepted 23 May 2022.

Abstract

Objective to evaluate the dynamics and identify the relationship between empirically obtained dietary stereotypes and the presence of arterial hypertension (AH) according to a prospective study among the population of a large region of Siberia. **Design and methods.** A clinical and epidemiological prospective group study of the population aged 35 to 70 years was carried out. The baseline study included 1124 women (70,3 %) and 476 men (29,7 %). The mean age was $54,9 \pm 9,75$ years and $52,6 \pm 10,0$ years, respectively, $p < 0,001$. The follow-up period was 3 years from the first visit of the respondent. An adapted questionnaire (Questionnaire Food Frequency (FFQ)) was used to assess the frequency of food consumption. To identify latent factors (stereotypes of eating behavior), we used factor analysis (method of principal components). The association of eating habits with the presence of AH was assessed using logistic regression analysis. The critical level of significance when testing statistical hypotheses in the study was taken to be $\leq 0,05$. **Results.** In men, the prevalence of AH was the highest among those who adhered to the fruit and vegetable dietary stereotype (75,0 %), the minimum was in men who followed the mixed stereotype (60,1 %, $p = 0,034$). Among women, as well as among men, the maximum prevalence of AH was observed in people with a fruit and vegetable diet (71,1 %), and the minimum was observed in those with a protein-carbohydrate diet (63,2 %, $p = 0,049$). Among those who followed the fruit and vegetable stereotype, new cases of AH were identified in 30,9 %, protein-carbohydrate — 33,3 %, mixed — 35,7 % ($p = 0,846$). The structure of nutrition of the population has undergone changes during the observation period. So, 5 main stereotypes of eating behavior were determined: vegetable, protein-carbohydrate, fruit, dairy and mixed. The prevalence of AH did not differ statistically significantly among individuals with different nutritional stereotypes at the prospective stage ($p = 0,337$): the maximum prevalence of AH was

observed among individuals who followed the vegetable stereotype (77,6%), and the minimum — fruit (67,6%). When conducting a logistic regression analysis, after leveling the influence of gender and age, no statistically significant associations were found between nutritional stereotypes and the development of AH. **Conclusions.** 1. Over three years of observation, the prevalence of AH among residents of a large industrial region of Siberia increased from 66,4% to 72,0%. 2. With the help of factor analysis, three nutrition stereotypes were identified: fruit and vegetable, protein and carbohydrate, and mixed. During the three-year period of observation, the diet of the inhabitants of Siberia has changed: 5 main stereotypes of eating behavior have been identified — vegetable, protein-carbohydrate, fruit, dairy and mixed. 3. At the basic stage, AH was more common among people who followed the fruit and vegetable diet, especially among young men. During the prospective phase of the study — in individuals who preferred the vegetable stereotype.

Key words: nutrition stereotypes, arterial hypertension, nutrition, blood pressure

For citation: Tsygankova DP, Bazdyrev ED, Agienko AS, Nakhratova OV, Indukaeva EV, Artamonova GV, Barbarash OL. Relationship between dietary stereotypes and arterial hypertension among residents of Siberia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):492–500. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-492-500

Введение

Несмотря на значительный рост распространенности артериальной гипертензии (АГ) в мире, не существует стандартных рекомендаций для оценки моделей питания и их связи с данной патологией [1]. Большинство эпидемиологических исследований связи между питанием и АГ были сосредоточены на одном продукте или питательном веществе (например, кофе и кофеин, молочные продукты, овощи, бобовые и так далее) [1–3]. Так, в исследовании INTERMAP более высокое потребление глутаминовой кислоты и глицина было связано с более низким и более высоким артериальным давлением (АД) соответственно [4].

Однако часто бывает трудно выделить специфические эффекты одного питательного вещества или продукта, потому что люди едят комбинацию многих различных продуктов, которые могут демонстрировать сложные взаимодействия или синергетические эффекты [5]. Это имеет значение для дальнейших рекомендаций в области питания, поскольку концентрация внимания на отдельных питательных веществах (например, насыщенных жирах) или пищевых продуктах (например, овощах или фруктах) может быть непонятной для широкой общественности, чтобы трансформировать ее в изменение своего пищевого поведения. Кроме того, вполне вероятно, что на заболевания влияют множественные биохимические и физиологические взаимодействия между питательными веществами и продуктами питания [6], а биохимические и метаболические взаимодействия в организме между микронутриентами, диетическими компонентами и продуктами питания могут усложнить попытки выявить связи между продуктами питания, питательными веществами и заболеванием [6]. Анализ моделей питания решает некоторые из этих ограничений, рассматривая диету как многомерное воз-

действие, наиболее точно отражающее привычное пищевое поведение людей [1].

Поэтому в качестве альтернативного подхода к изучению связи между заболеваемостью и потреблением пищи был предложен анализ режима питания [5, 6]. Как правило, выделяют две методологии: априорный подход, в котором предопределенные схемы питания, основанные на рекомендациях, используются для измерения уровня соблюдения этих моделей. Второй подход базируется на апостериорном анализе с использованием многомерных статистических методов, таких как анализ основных компонентов и кластерный анализ [1, 7].

Диетические модели, основанные на априорных показателях, были связаны со снижением риска хронических заболеваний. Несмотря на то, что существуют убедительные научные данные о пользе диеты DASH (диетические подходы к остановке гипертонии) и средиземноморской диеты для снижения АД [8, 9], следует помнить, что эти показатели были получены в результате исследований, проведенных в основном на европеоидной популяции. Сомнительно, подходят ли эти индексы для остального населения, особенно проживающего далеко за пределами Средиземноморского бассейна, поскольку данные свидетельствуют о низкой приверженности этим индексам [10]. Напротив, эмпирически полученные модели питания, основанные на реальном рационе, позволяют изучать пищевое поведение без предварительных знаний или предположений о существовании моделей питания у населения [2].

Цель исследования — оценить динамику эмпирически полученных стереотипов питания и АГ по данным проспективного исследования среди населения крупного региона Сибири, а также связь между ними.

Материалы и методы

В период 2015–2019 годов было проведено клинико-эпидемиологическое проспективное групповое исследование населения, постоянно проживающего на территории Кемеровской области. Репрезентативность выборки обеспечивалась случайным отбором в 3 последовательных этапа по методу Киша [11]. Все лица в возрасте от 35 до 70 лет были приглашены для участия в исследовании, после чего каждый желающий подписывал информированное согласие перед тем, как его окончательно включить в проект.

В базовое исследование было включено 1124 женщины (70,3 %) и 476 мужчин (29,7 %, табл. 1). Средний возраст составил $54,9 \pm 9,75$ лет и $52,6 \pm 10,0$ лет соответственно, $p < 0,001$. Учитывая различия в возрасте, для выявления гендерных особенностей все участники были разделены на три возрастные группы: 35–49 лет, 50–59 лет, 60–70 лет. Период наблюдения составлял 3 года с момента первого визита респондента. Во время проспективного исследования был повторно установлен контакт со всеми участвующими домохозяйствами (посредством телефонного звонка или посещения домохозяйства). Лица, согласившиеся принять участие в повторном исследовании, были приглашены для обследования. В связи с произошедшей вспышкой коронавирусной инфекции COVID-19, на территории Кемеровской области был введен

режим «повышенной готовности» с введением ограничений для проведения медицинских профилактических осмотров. В связи с этим соблюдение временного диапазона наблюдения у всех респондентов, включенных в базовый этап, не предоставлялось возможным. Таким образом, окончанием набора считалось включение 60,0 % респондентов из каждой возрастной группы первичной выборки, у которых время наблюдения составляло не более трех лет.

В процессе приглашения участников было определено, что 807 человек удовлетворяли вышеуказанным критериям (отклик составил 84,1 %). Из них 731 человек очно посетил центр и прошел всю запланированную программу обследований, 44 человека умерло, 32 человека переехали, 157 человек отказались от участия в исследовании. В группе 35–49 лет умерло 5 человек, переехали 18 человек, 50–59 лет — умерло 6 человек, переехали 8 человек, 60–70 лет — умерло 33 человека, переехали 6 человек.

Для оценки частоты потребления продуктов питания использовалась адаптированная анкета (Questionnaire Food Frequency (FFQ)). В процессе обработки данных продукты, имеющие схожие характеристики, были объединены в группы: молочные продукты; фрукты; овощи; яйца/мясо; картофель, злаки; супы; напитки; сладости; чипсы/сухарики; орехи; соусы; масло для приготовления.

Таблица 1

ПОЛОВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этап	Пол	Возрастные группы, лет	Всего, n (%)
Базовый	Мужчины, n (%)	35–49	178 (11,1)
		50–59	158 (9,9)
		60–70	140 (8,7)
	Женщины, n (%)	35–49	331 (20,7)
		50–59	351 (21,9)
		60–70	442 (27,6)
Всего, n (%)			1600 (100)
Проспективный	Мужчины, n (%)	35–49	71 (9,7)
		50–59	81 (11,1)
		60–70	71 (9,7)
	Женщины, n (%)	35–49	127 (17,4)
		50–59	181 (24,8)
		60–70	200 (27,3)
Всего, n (%)			731 (100)

Измерение АД и диагноз АГ выставлялся согласно критериям РМОАГ (2016). Оба показателя АД определялись в положении сидя на правой руке (которая располагалась на опоре, на уровне сердца), с помощью автоматического цифрового прибора для измерения давления (Omron HEM-757). Перед проведением измерений участник исследования пребывал в состоянии покоя в течение ≥ 5 минут, не курил и не принимал пищу, а также не занимался физической активностью в течение 30 минут (в том числе не поднимался по лестнице за последние 15–30 минут).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Statistica 6.0 от 31.03.2010 № AXXR 003E 608729FAN 10. Нормальность распределения выборки осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), в качестве мер рассеяния использовались процентиля (25%; 75%), для описания качественных признаков использовались частоты (проценты). Сравнение количественных переменных проводилось с помощью Манна–Уитни; качественных показателей — при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона (для малых групп использовалась поправка Йетса). Для выделения латентных факторов (стереотипов пищевого поведения) использовался факторный анализ (метод главных компонент). Первоначально была получена корреляционная матрица частоты потребления основных продуктов. На основании данной матрицы по критерию Кайзера выделены 2 фактора (в проспективном этапе исследования — 4), у которых собственное значение превышало 1. Построена первоначальная матрица факторных нагрузок (корреляций) частоты потребления пищевых продуктов на выделенные факторы. Далее проведена процедура вращения полученной факторной структуры методом варимаксного нормализованного вращения с построением окончательной матрицы факторных нагрузок. Выделенные латентные факторы формировались при факторных нагрузках частоты потребления пищевых продуктов $> 0,50$. Стереотип пищевого поведения признавался приемлемым для исследуемого, если его значение было положительным и превышало значение другого стереотипа более чем в 2 раза.

Связь стереотипов питания с наличием АГ оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Для устранения влияния возрастного фактора в уравнение регрессии вводилась переменная «возраст». Кодировка переменной в регрессионном анализе: «пол»: 0 — женщины, 1 — мужчины. При этом наличие АГ оценивалось как зависимая переменная и кодировалось как 1, отсутствие фактора — 0.

Наличие и уровень ассоциации оценивались по значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $\leq 0,05$.

Результаты

Особенности распространенности АГ и питания населения Сибири на базовом этапе подробно представлены в ранее опубликованных работах [12, 13].

У мужчин распространенность АГ ($p = 0,034$) была максимальной среди лиц, придерживающихся фруктово-овощного стереотипа питания (75,0 %), минимальная — у мужчин, следовавших смешанному стереотипу (60,1 %, рис. 1).

Среди женщин так же, как и среди мужчин, наблюдалась максимальная распространенность АГ ($p = 0,049$) у лиц с фруктово-овощным стереотипом питания (71,1 %), а минимальная — с белково-углеводным (63,2 %).

Гендерные особенности заключались в более частом выявлении АГ у молодых мужчин, следовавших фруктово-овощному стереотипу питания, с тенденцией к статистической значимости (табл. 2). Среди остальных половозрастных групп не наблюдалось статически значимых различий.

Из всех новых случаев АГ, диагностированных через 3 года (42 человека), 23,8 % были определены среди лиц мужского пола, 76,2 % — среди женского ($p = 0,345$). Статистически значимых различий между возрастными группами также выявлено не было (19,1 %, 47,6 %, 33,3 % соответственно, $p = 0,245$). Показатели, характеризующие уровень АД, продемонстрировали положительную динамику: средние уровни систолического АД и диастолического АД уменьшились (с 132,5 (119,5; 148,0) до 130,5 (116,5; 144,0), $p < 0,001$ и с 87,0 (78,5; 95,5) до 83,5 (76,0; 91,5), $p < 0,001$ соответственно). Однако общая распространенность АГ увеличилась с 66,4 % до 72,0 % ($p = 0,007$). Медикаментозную терапию АГ во время базового периода исследования получали 62,6 % респондентов. Через три года наблюдения данный показатель составлял 64,4 % ($p = 0,502$).

Среди лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу, новые случаи АГ были определены у 30,9 %, белково-углеводному — 33,3 %, смешанному — 35,7 % ($p = 0,846$).

Структура питания населения претерпела некоторые изменения за период наблюдения. Так, определились 5 основных стереотипов пищевого поведения: овощной, белково-углеводный, фруктовый, молочный и смешанный. В отличие от базового этапа исследования добавился один прин-

Таблица 2

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ЛИЦ
С РАЗЛИЧНЫМ ПИЩЕВЫМ СТЕРЕОТИПОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА, %**

Показатель	Фруктово-овощной						Белково-углеводный						Смешанный					
	35–49 лет		50–59 лет		60–70 лет		35–49 лет		50–59 лет		60–70 лет		35–49 лет		50–59 лет		60–70 лет	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
АГ	60,5	42,9	76,7	68,5	87,2	87,9	49,4	42,7	69,6	66,4	83,6	81,9	44,1	32,8	64,4	68,3	77,5	86,8
p	0,067		0,302		0,897		0,350		0,669		0,776		0,142		0,615		0,142	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; М — мужчины; Ж — женщины.

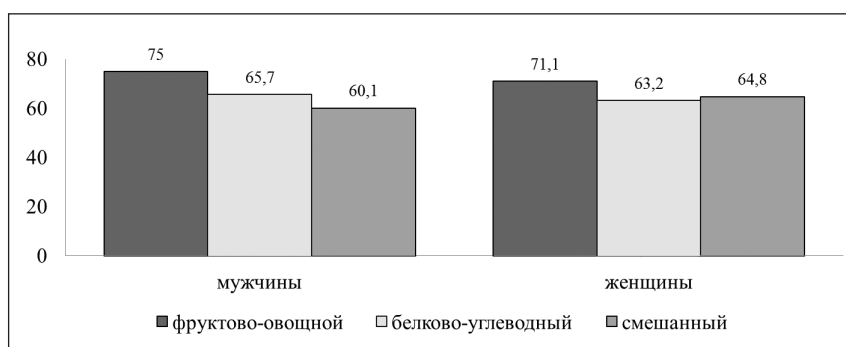
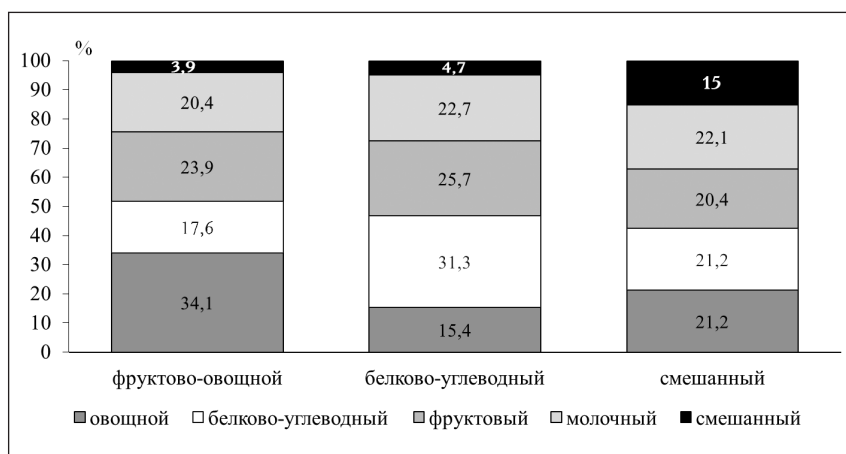
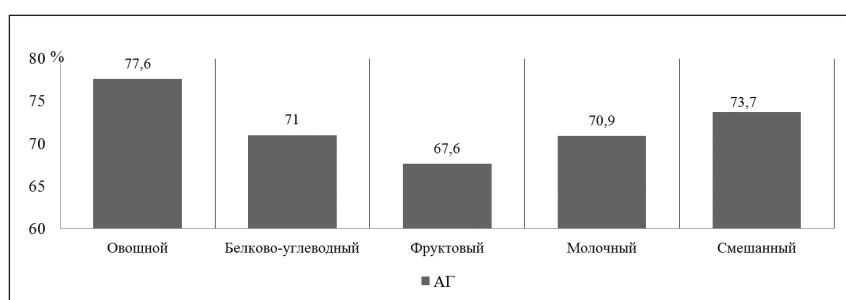
ципиально новый стереотип — молочный. Кроме того, в список основных продуктов белково-углеводного стереотипа питания добавились растительные масла и диетические мясные продукты. Также следует отметить, что на проспективном этапе исследования выделились еще два стереотипа: овощной и фруктовый как самостоятельные, которые ранее были объединены в один — фруктово-овощной. Как видно из рисунка 1, основная масса респондентов, приверженных данному стереотипу (34,1 %) предпочли уже только овощной тип питания, а 23,9 % — фруктовый. В целом 20,4 % изменили свои предпочтения в сторону молочного стереотипа, а 17,6 % — белково-углеводного. 31,3 % респондентов остались верны белково-углеводному стереотипу питания, в то время как 25,7 % перешли на фруктовый, 22,7 % — на молочный, 15,4 % — на овощной стереотип питания. Лица, предпочитавшие смешанный стереотип питания на базовом этапе обследования, практически в равной мере изменили свои диетические привычки за период наблюдения (рис. 2). Только 15,0 % остались привержены смешанному стереотипу питания.

Распространенность АГ статистически значимо не различалась среди лиц с различными стереотипами питания ($p = 0,337$, рис. 3). Однако максимальная распространенность АГ наблюдалась среди лиц, следовавших овощному стереотипу (77,6 %), а минимальная — фруктовому (67,6 %).

При проведении логистического регрессионного анализа после нивелирования влияния пола и возраста не было выявлено статистически значимых ассоциаций между стереотипами питания и развитием АГ: фруктово-овощной и белково-углеводный стереотип питания (ОШ = 1,02, ДИ 0,7–1,5, $p = 0,909$ и ОШ = 1,2, ДИ 0,8–1,8, $p = 0,280$), смешанный — ОШ = 0,8, ДИ 0,05–1,1, $p = 0,232$).

Обсуждение

Полученные данные продемонстрировали статистически значимое увеличение распространенности АГ за 3 года наблюдения среди жителей крупного промышленного региона Сибири, на фоне стабильной приверженности к приему гипотензивных средств. Структура питания населения также претерпела некоторые изменения: фруктово-овощной стереотип разделился на фруктовый и овощной, а также появился принципиально новый — молочный стереотип. Несмотря на то, что не было определено четких ассоциаций питания с развитием АГ, на базовом этапе прослеживалась тенденция более высокой распространенности данной патологии у лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу (особенно у мужчин 35–49 лет), а на проспектив-

Рисунок 1. Частота выявления артериальной гипертензии среди лиц с различными пищевыми стереотипами в зависимости от пола**Рисунок 2. Изменчивость пищевых стереотипов питания за трехлетний период наблюдения среди населения Сибири****Рисунок 3. Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от стереотипа питания в проспективном этапе среди жителей крупного промышленного региона Сибири**

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

ном — у респондентов, предпочитавших овощной тип питания.

Аналогичные результаты были получены и в других работах. Так, согласно результатам крупного проспективного когортного исследования, приверженность апостериорным моделям питания (здоровое и нездоровое питание) и априорным моделям питания (HEI и DASH) не была связана с риском АГ [1].

В проспективном мексиканском исследовании также выделили три основных стереотипа. Первый («Фрукты и овощи») ассоциировался с приемом овощей, фруктов и бобовых; второй («Западная») — переработанного мяса, фаст-фуда и красного мяса; третий («Современная мексиканская кухня») — кукурузных лепешек, острого перца и газированных напитков. Западная и современная мексиканская

диета были связаны с заболеваемостью АГ у мексиканских женщин. Однако исследователи также не наблюдали протективной роли стереотипа «фрукты и овощи» [2].

Среди 36293 участников проспективного крупного тайского когортного исследования (TCS), не имевших АГ на исходном уровне, 1831 сообщили о возникновении АГ (5,1 % случаев). Были выявлены две модели питания: «Современная» (высокое потребление жареных/копченых продуктов, продуктов быстрого приготовления, консервированных продуктов, ферментированных фруктов/овощей, ферментированных продуктов, безалкогольных напитков, продуктов, приготовленных во фритюре) и «Осторожная» (высокое потребление продуктов из соевых бобов, молока, фруктов, овощей). Современная модель питания была связана с увеличением числа новых случаев АГ (ОШ = 1,51; 95 % ДИ 1,31–1,75). Второй рацион не был связан с возникновением АГ в скорректированной модели [14].

Питание является неотъемлемой составляющей жизни каждого человека и, несомненно, оказывает влияние на состояние здоровья. Однако данные, полученные учеными разных стран, демонстрируют неоднозначное влияние стереотипов питания на развитие АГ [1, 2, 14]. Причин, объясняющих данный факт, может быть несколько. Продукты питания, составляющие тот или иной стереотип, могут различаться по качественному составу, в зависимости от условий, в которых они произведены, и соответственно, по-разному проявлять свое влияние на уровень АД. Кроме того, на риск развития АГ оказывают влияние социально-экономический статус, наследственность, экологическое неблагополучие [5, 9, 10]. В разных странах в роли преобладающих могут выступать различные факторы, соответственно, роль питания в патогенезе АГ должна рассматриваться комплексно.

Таким образом, изучение рациона питания является полезным инструментом для разработки мер профилактики АГ. Однако стереотипы значительно варьируют в разных странах, что связано с различными географическим, этническими, религиозными особенностями населения. Кроме того, не всегда общепринятые рекомендации по рациональному питанию, в том числе потребление фруктов и овощей способствуют уменьшению распространенности АГ. Что еще раз доказывает тот факт, что изучение питания и дальнейшие меры профилактики должны основываться на реальных стереотипах, свойственных населению в конкретном регионе.

Ограничением настоящей работы явилось изменение дизайна исследования из-за ограничения медицинских осмотров в связи со вспышкой коро-

навирусной инфекции и невозможностью соблюдения временного интервала наблюдения для всех респондентов, включенных в базовый этап. Кроме того, в задачи настоящего исследования входил только анализ особенностей питания и АГ, но, как известно, имеется ряд других факторов (наличие ожирения, курение, гиподинамия), которые оказывают влияние на уровень АД. Комплексный анализ факторов, влияющих на риск развития АГ среди жителей Сибирского региона, будет являться предметом наших дальнейших исследований.

Выводы

1. За три года наблюдения распространенность АГ среди жителей крупного промышленного региона Сибири увеличилась с 66,4 % до 72,0 %.
2. С помощью факторного анализа было определено три стереотипа питания: фруктово-овощной, белково-углеводный и смешанный. За время трехлетнего периода наблюдения рацион питания жителей Сибири изменился: определились 5 основных стереотипов пищевого поведения — овощной, белково-углеводный, фруктовый, молочный и смешанный.
3. На базовом этапе АГ встречалась чаще среди лиц, следовавших фруктово-овощному стереотипу питания, особенно у мужчин молодого возраста. Во время проспективного этапа исследования — у лиц, предпочитавших овощной стереотип.
4. Логистический регрессионный анализ не выявил связи между паттернами питания и вероятностью развития АГ.

Финансирование / Financing

Работа выполнена в рамках выполнения темы государственного задания № 0419–2022–0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири», № госрегистрации 122012000364–5 от 20.01.2022. Утверждена решением Ученого совета НИИ КПССЗ № 15 от 24.12.2021. / The work was carried out within the framework of the state assignment topic No. 0419–2022–0002 “Development of innovative models for managing the risk of developing circulatory system diseases, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in the conditions of the industrial region of Siberia”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ramezankhani A, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. The association of priori and posteriori dietary patterns with the risk of incident hypertension: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Transl Med.* 2021;19(1):44. doi:10.1186/s12967-021-02704-w
2. Monge A, Lajous M, Ortiz-Panozo E, Rodríguez BL, Góngora JJ, López-Ridaura R. Western and Modern Mexican dietary patterns are directly associated with incident hypertension in Mexican women: a prospective follow-up study. *Nutr J.* 2018; 17(1):21. doi:10.1186/s12937-018-0332-3
3. Kerimi A, Williamson G. The cardiovascular benefits of dark chocolate. *Vascul Pharmacol.* 2015;71:11–15.
4. Stamler J, Brown IJ, Daviglus ML, Chan Q, Miura K, Okuda N et al. Dietary glycine and blood pressure: the International Study on Macro/Micronutrients and Blood Pressure. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):136–145. doi:10.3945/ajcn.112.043000
5. Jannasch F, Riordan F, Andersen LF, Schulze MB. Exploratory dietary patterns: a systematic review of methods applied in pan-European studies and of validation studies. *Br J Nutr.* 2018;120(6):601–611.
6. Roberts K, Cade J, Dawson J, Holdsworth M. Empirically derived dietary patterns in UK adults are associated with socio-demographic characteristics, lifestyle, and diet quality. *Nutrients.* 2018;10(2): E177.
7. Максимов С. А., Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Эмпирические модели питания и их влияние на состояние здоровья в эпидемиологических исследованиях. Вопросы питания. 2020;89(1):6–18 [Maksimov SA, Karamnova NS, Shalnova SA, Drapkina OM. Empirical patterns of nutrition and their impact on health status in epidemiological studies. *Nutrit Iss.* 2020;89(1):6–18. In Russian].
8. Nissensohn M, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The effect of the Mediterranean diet on hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Educ Behav.* 2016;48(1):42–53.e1. doi:10.1016/j.jneb.2015.08.023
9. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of different dietary interventions on blood pressure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2016; 67(4):733–739. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853
10. Harmon BE, Boushey CJ, Shvetsov YB, Ettienne R, Reedy J, Wilkens LR et al. Associations of key diet-quality indexes with mortality in the multiethnic cohort: the dietary patterns methods project. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(3):587–597. doi:10.3945/ajcn.114.090688
11. Kish L. Survey Sampling. New York. John Wiley and Sons. 1965. P. 643.
12. Цыганкова Д. П., Баздырев Е. Д., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В., Барбараш О. Л. Стереотипы пищевого поведения и факторы риска кардиоваскулярной патологии у жителей крупного промышленного региона Сибири. Атеросклероз. 2020;16(4):18–26. [Tsygankova DP, Bazdyrev ED, Indukaeva EV, Artamonova GV, Barbarash OL. Eating behavior stereotypes and risk factors for cardiovascular pathology in residents of a large industrial region of Siberia. *Atherosclerosis.* 2020;16(4):18–26. In Russian].
13. Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Артамонова Г. В. и др. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. Системные гипертензии. 2019;16(1):32–36 [Tsygankova DP, Krivoshepova KE, Maksimov SA, Indukaeva EV, Shapovalova EB, Artamonova GV

et al. Obesity and arterial hypertension: the role of criteria. *Syst Hypertens.* 2019;16(1):32–36. In Russian].

14. Shi Z, Papier K, Yiengprugsawan V, Kelly M, Seubsman SA, Sleigh AC. Dietary patterns associated with hypertension risk among adults in Thailand: 8-year findings from the Thai Cohort Study. *Public Health Nutr.* 2019;22(2):307–313. doi:10.1017/S1368980018002203

Информация об авторах

Цыганкова Дарья Павловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000–0001–6136–0518;

Баздырев Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000–0002–3023–6239;

Агиенко Алена Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000–0001–5521–4653;

Нахратова Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000–0002–2778–6926;

Индукаева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000–0002–6911–6568;

Артамонова Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по науке ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000–0003–2279–3307;

Барбараш Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000–0002–4642–3610.

Author information

Darya P. Tsygankova, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0001–6136–0518;

Evgeniy D. Bazdyrev, MD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–3023–6239;

Alena S. Agienko, Laboratory Assistant-Researcher of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0001–5521–4653;

Olga V. Nakhratova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–2778–6926;

Elena V. Indukaeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–6911–6568;

Galina V. Artamonova, MD, Professor, Head of the Department for Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Deputy Director of the Scientific, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0003–2279–3307;

Olga L. Barbarash, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–4642–3610.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.397.81:616.379-008.64+616.12-008.331.1

Ассоциации холестерина липопротеинов низкой плотности с метаболическим синдромом, диабетом и артериальной гипертензией в популяции 45–69 лет

Г. И. Симонова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар,
С. К. Малютин, Л. В. Щербакова, А. П. Каширина,
Ю. П. Никитин, Ю. И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Симонова Галина Ильинична,
НИИТГМ — филиал ФГБНУ
«ФИЦ ИЦиГ СО РАН»,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1,
Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: yu.p.nikitin@gmail.com

Статья поступила в редакцию
13.09.22 и принята к печати 21.09.22.

Резюме

Цель исследования — оценить средние уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-нелПВП) и распространенность гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности (гиперХС-нелПВП) при метаболическом синдроме (МС), сахарном диабете 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии (АГ) и других кардиометаболических факторах риска (ФР) в городской сибирской популяции 45–69 лет. **Материалы и методы.** На материале российской ветви международного проекта HAPIEE в популяционной случайной выборке жителей г. Новосибирска 45–69 лет ($n = 9360$), обследованной в 2003–2005 годах, проведена оценка средних значений ХС-нелПВП у лиц с АГ, МС, СД2. Программа базового исследования проводилась в соответствии с протоколом проекта и включала анкетирование, измерение артериального давления (АД), антропометрию, биохимическое исследование. За гиперХС-нелПВП принимали значения ХС-нелПВП $\geq 3,4$ ммоль/л. АГ устанавливалась при уровнях систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. и/или приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 недель. Лица с диагностированной ранее АГ, но с нормотонией на скрининге в случаях приема препаратов, снижающих АД, были также учтены как больные с АГ. СД2 установлен в соответствии с критериями ВОЗ, 1999, ADA, 2013 — при уровнях глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л и лица с диагностированным ранее СД2 в анамнезе. МС и его компоненты диагностированы по критериям IDF (2005). **Результаты.** Средние значения ХС-нелПВП в общей популяции г. Новосибирска 45–69 лет составили $4,7 \pm 1,3$ ммоль/л и были выше у женщин, чем у мужчин — $4,9 \pm 1,3$ ммоль/л и $4,5 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$). Распространенность гиперХС-нелПВП у женщин в разных возрастных группах варьирует от 84,7 до 94,3 %; у мужчин соответственно от 80,6 до 84,1 %, что значительно ниже, чем у женщин. Уровень ХС-нелПВП $\geq 3,4$ ммоль/л имели 86,8 % обследованных, 11 % — в диапазоне 2,6–3,39 и только 2,2 % — менее 2,6 ммоль/л. При СД2 определены самые высокие средние значения ХС-нелПВП у женщин и мужчин, при МС — ниже, чем при СД2, еще ниже — при АГ. В когорте с СД2 гиперХС-нелПВП по критерию ХС-нелПВП $\geq 3,4$ ммоль/л определена у 89,4 % мужчин и 95,7 % женщин, у лиц с МС констатирована у 92,4 % мужчин и 95,1 % женщин, с АГ — у 85,2 % мужчин и 92,5 % женщин сибирской популяции 45–69 лет. Частоты АГ, МС и СД2 в 5-м квинтиле распределения ХС-нелПВП выше, по сравнению

с первым квинтилем ($p < 0,0001$), с преобладанием этих показателей в женской популяции. **Заключение.** В городской сибирской популяции 45–69 лет средние уровни ХС-неЛПВП и распространенность гиперХС-неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л высоки, особенно у лиц с СД2, МС, АГ. Уровни ХС-неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л ассоциированы с повышенными средними значениями основных кардиометаболических ФР, за исключением холестерина липопротеинов высокой плотности. В плане развития платформы для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, МС и СД2, показатель ХС-неЛПВП заслуживает внимания, как мишень для продолжения научных исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, холестерин липопротеинов невысокой плотности, атерогенная дислипидемия, эпидемиология

Для цитирования: Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютин С.К., Щербакова Л.В., Каширина А.П., Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Ассоциации холестерина липопротеинов невысокой плотности с метаболическим синдромом, диабетом и артериальной гипертензией в популяции 45–69 лет. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):501–517. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517

Association of non-high-density lipoprotein hypercholesterol with metabolic syndrome, diabetes and arterial hypertension in the population of 45–69 years adults

G. I. Simonova, S. V. Mustafina, O. D. Ryamar,
C. K. Malyutina, L. V. Sherbakova, A. P. Kashirina,
Y. P. Nikitin, Y. I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Galina I. Simonova,
IIPM — branch of ICG SB RAS,
175/1 B. Bogatkova str.,
Novosibirsk, 630089 Russia.
E-mail: yu.p.nikitin@gmail.com

Received 08 September 2022;
accepted 21 September 2022.

Abstract

Objective. To study the prevalence of non-high-density lipoprotein hypercholesterol (non-HDL-C) and the average levels of non-HDL-C in metabolic syndrome (MS), type 2 diabetes mellitus (DM2), arterial hypertension (AH) and other cardiometabolic risk factors in the Siberian population aged 45–69 years. **Design and methods.** The evaluation of atherogenic dyslipidemia among persons with AH, MS, T2D was based on the materials of Siberian branch of HAPIEE project in the random sample $n = 9360$ surveyed in 2003–2005 HAPIEE. The study program included questionnaire survey, blood pressure (BP) measurement, anthropometry, biochemical screening. The value $\geq 3,4$ mmol/l was considered as hypercholesterol-non-HDL. AH was diagnosed at systolic BP levels ≥ 140 mm hg. art. or diastolic BP ≥ 90 mm hg. art. and/or taking antihypertensive drugs within the last 2 weeks. Persons with previously diagnosed AH, but with normotonia at screening in cases of taking drugs that reduce BP, were also counted as patients with AH. DM2 was diagnosed — according to WHO criteria, 1999, ADA, 2013 — at fasted plasma glucose level $\geq 7,0$ mmol/l and persons with previously diagnosed DM2. MS and its components were diagnosed according to IDF criteria (2005). **Results.** The mean value of non-HDL cholesterol in the general population of Novosibirsk aged 45–69 were $4,7 \pm 1,3$ mmol/l and were higher in women than in men — $4,9 \pm 1,3$ mmol/l and $4,5 \pm 1,2$ mmol/l, ($p < 0,0001$). The prevalence of hypercholesterol-non-HDL in women varies from 84,7 to 94,3 % — and is significantly higher than in men — 80,6 to 84,1 %. The level of non-HDL cholesterol $\geq 3,4$ mmol/l was observed in 86,8 % of the examined, 11 % — in the range of 2,6–3,39 and only 2,2 % — less

than 2,6 mmol/l. The average values of non-HDL-C in men and women in three cohorts (with DM2, MS and AH) were found to be the highest in DM2, lower in MS than in DM, and lower in AH than in MS and DM2. In the cohort with DM2, non-HDL-C, according to the criterion of non-HDL-C $\geq 3,4$ mmol/l, was determined in 89,4 % of men and 95,7 % of women; in persons with MS, it was found in 92,4 % of men and 95,1 % of women, with AH — in 85,2 % of men and 92,5 % of women of the Siberian population aged 45–69 years. The frequencies of AH, MS and DM2 in the 5th quintile of the distribution of non-HDL-C are higher compared to the first quintile ($p < 0,0001$), with a predominance of these indicators in the female population. **Conclusions.** According to study, the content of non-HDL-C, and its prevalence of elevated levels in the population is high, especially in people with DM2, MS, AH. In terms of developing a platform for prevention of cardiovascular diseases, MS and DM2, the non-HDL-C ratio deserves attention as a target for further research.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, non-high-density lipoprotein hypercholesterol, atherogenic dyslipidemia, epidemiology

For citation: Simonova GI, Mustafina SV, Rymar OD, Malyutina SK, Shcherbakova LV, Kashirina AP, Nikitin YuP, Ragino Yu I. Association of non-high-density lipoprotein hypercholesterol with metabolic syndrome, diabetes and arterial hypertension in the population of 45–69 years adults. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):501–517. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-501-517

Введение

Российская популяция, так же, как многие другие популяции мира старше 45 лет, характеризуется высоким распространением метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2). В РФ распространенность СД2 составила 2637 на 100 тысяч населения в 2017 году по материалам Федерального регистра сахарного диабета [1, 2]. В рамках проекта ЭССЕ-РФ МС выявлен у 33 % населения четырех регионов страны в возрасте 25–64 лет [3]. У лиц среднего и пожилого возраста 45–69 лет, по данным эпидемиологических исследований 2005–2016 годов в г. Новосибирске, констатируется значительное распространение МС и СД2: у 30 % городских жителей МС выявлен по критериям NCEP АТРИИ и у 46 % — по IDF, 2015. Распространенность СД2 в 2005 году составила 11 % и 16 % — в 2015 году [4, 5]. Выявлены стабильно высокие траектории дислипидемии (ДЛП), распространенности гиперхолестеринемии липопротеинов не высокой плотности (гиперХС-неЛПНП), повышенных средних значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов не высокой плотности (ХС-неЛПВП) [6]. В исследовании ЭССЕ-РФ также получены данные о неблагоприятной ситуации в отношении контроля нарушений липидного обмена в 13 российских популяциях [7].

Как известно, сердечно-сосудистая смертность в России остается относительно высокой, и по данным Росстата за 2020 год составляет 657,4 случая на 100000 у мужчин и 626,4 — на 100000 у женщин [8]. Ключевым вопросом современной кардиологии является эффективный контроль ДЛП на индивидуальном и популяционном уровнях для снижения сердечно-сосудистой смертности в РФ [9]. Наряду с известными конвенционными факторами риска (ФР) неинфекционных заболеваний, такими как

артериальная гипертензия (АГ), ДЛП, СД2 и МС, ХС-неЛПВП и другие кардиометаболические параметры несут свой вклад в высокие уровни общей и сердечно-сосудистой смертности в РФ и в сибирском регионе [10–13].

В зарубежных и Национальных рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена определены показания для начала гиполипидемической терапии и целевые уровни липидных параметров для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смертности [14, 15]. Однако контроль ДЛП в первичной и вторичной профилактике ССЗ не только у нас в стране, но и за рубежом трудно назвать удовлетворительным [9, 16–18]. У пациентов, достигающих целевых значений ХС ЛПНП, остаточные риски сердечно-сосудистой смертности связывают с другими участниками липидтранспортной системы: холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), ремнантами и мелкими плотными частицами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов альфа (ЛП(а)) [19]. ХС-неЛПВП — общий пул холестерина, который переносится всеми атерогенными Апо-В содержащими липопротеинами, включая богатые триглицеридами (ТГ) частицы в ЛПОНП и их ремнантах. Определение ХС-неЛПВП является простым в техническом смысле показателем (может определяться не натошак), который более полно описывает общее количество атерогенных фракций липопротеинов, особенно у лиц с МС, СД2 и, вероятно, другими патологическими процессами, связанными с инсулинорезистентностью (абдоминальное ожирение, АГ, гипергликемия и другое). Совместная консенсусная комиссия Европейского общества атеросклероза (EAS) и Европейской федерации клинической хи-

мии и лабораторной медицины (EFLM) обосновала введение ХС-неЛПВП в первичную липидную панель для оптимизации оценки риска ССЗ. Однако ХС ЛПНП остается основной целью липидснижающей терапии [20].

Известно, что при избыточной массе тела и абдоминальном ожирении АГ ассоциирована с инсулинорезистентностью. В этой связи при АГ также логично предполагать увеличение средних значений ХС-неЛПВП даже у лиц без МС и СД. В немногочисленных эпидемиологических проектах последних лет оценивались распространенность и уровни ХС-неЛПВП в общей популяции РФ [2]. В последние годы ХС-неЛПВП интенсивно изучается в качестве предиктора смертности от ССЗ [21]. Однако этот вопрос мало изучен в когортах высокого популяционного риска ССЗ, в частности, при МС и СД2. Популяционные исследования распространенности гиперХС-неЛПВП и уровней ХС-неЛПВП немногочисленны, их ассоциации с кардиометаболическими факторами, МС и СД2 в РФ не изучались.

Цель исследования — оценить средние уровни ХС-неЛПВП и распространенность гиперХС-неЛПВП при МС, СД2, АГ и других кардиометаболических ФР в городской сибирской популяции 45–69 лет.

Материалы и методы

Исследование выполнено на материале международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование» (проект НАРІЕЕ) в популяции г. Новосибирска (принципиальные исследователи — академик РАН Ю. П. Никитин и профессор С. К. Малютина). Выборка сформирована на основе избирательных списков с использованием таблиц случайных чисел. Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта НАРІЕЕ. В 2003–2005 годах было обследовано 9360 мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет. Отклик составил 61 %. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол получил одобрение локального этического комитета НИИ терапии СО РАМН. Всеми обследуемыми предварительно подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Программа проекта НАРІЕЕ описана ранее [22] и включала: оценку социально-демографических характеристик, сбор анамнеза в отношении АГ, СД2 и ДЛП — по стандартным эпидемиологическим опросникам; объективные данные включали измерение артериального давления (АД), антропометрию, определение в крови натощак ряда биохимических

параметров, в частности, глюкозы плазмы крови, уровней липидов.

АД измеряли трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения трех измерений. Выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и о приеме гипотензивных препаратов в течение последних двух недель.

Рост измеряли вертикальным ростометром. Определение массы тела проводили с помощью рычажных весов. Измерение окружности талии — с помощью сантиметровой ленты, накладывая ее горизонтально по середине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. Индекс массы тела — по формуле: масса тела (кг)/рост (м)².

Кровь для биохимических исследований брали путем венопункции с помощью вакутейнеров натощак после 12-часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХС), ТГ и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли энзиматическими методами на автоанализаторе Kone Lab 30i (Thermo Fisher Scientific Inc). Концентрация ХС ЛПНП вычислена по формуле Friedewald W. T. (1972): $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$ (мг/дл) с последующим переводом в ммоль/л. ДЛП устанавливали по общепринятым эпидемиологическим критериям [7, 23] при значениях $\text{ОХС} \geq 5$ ммоль/л, или/и $\text{ХС ЛПНП} \geq 3,0$ ммоль/л, или/и $\text{ТГ} \geq 1,7$ ммоль/л, или/и $\text{ХС ЛПВП} < 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин. Эпидемиологический подход обеспечил сопоставимость с рядом популяционных, в том числе долгосрочных исследований для динамической оценки. ХС-неЛПВП определяли простым вычитанием ХС ЛПВП из ОХС. Значения $\text{ХС-неЛПВП} \geq 3,4$ ммоль/л условно обозначили как гиперХС-неЛПВП, исходя из того, что средние значения ХС ЛПНП в новосибирской популяции 45–69 лет высоки и составляют 3,8 ммоль/л у мужчин и 4,2 ммоль/л — у женщин, а также руководствуясь соображениями сопоставимости наших данных с результатами некоторых других эпидемиологических исследований [24].

Оценивалась информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного ХС крови и о гиполипидемической терапии в течение последних двух недель. Лица с диагностированными ранее ДЛП, но с «нормальными» уровнями липидных показателей на скрининге в случаях приема липид снижающих препаратов, были категоризованы как лица с ДЛП.

Уровни глюкозы сыворотки крови натощак определяли с использованием стандартных реактивов Thermo Ficher (Финляндия). Пересчет значений глюкозы сыворотки крови натощак в показатели глюкозы плазмы крови проводили по формуле, предложенной экспертами Европейского общества кардиологов в 2007 году: глюкоза плазмы крови (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л).

МС диагностирован по критериям IDF (2005): МС устанавливали при наличии абдоминального ожирения — при окружности талии ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин и двух любых компонентов из нижеперечисленных: гипертриглицеридемии — при уровнях ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; гипохолестеринемии липопротеинов высокой плотности при ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или на фоне гиполипидемической терапии, повышенном АД — $\geq 130/85$ мм рт. ст. или при приеме гипотензивных препаратов, гипергликемии натощак при уровнях глюкозы плазмы крови $\geq 5,6$ ммоль/л, наличии СД2.

АГ устанавливалась при уровнях систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. и/или приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 недель. Лица с диагностированной ранее АГ, но с нормотонией на скрининге в случаях приема препаратов, снижающих АД, были также учтены как больные с АГ.

СД2 диагностирован на основании определения уровня глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, также в группу с СД2 вошли лица с содержанием глюкозы плазмы натощак < 7 ммоль/л, указавшие, что имеют СД2, и, по данным анамнеза, получающие лечение (ВОЗ).

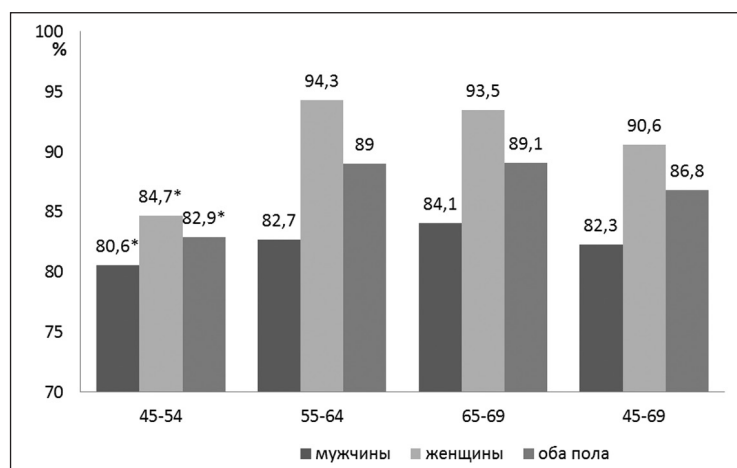
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS

(версия 13.0). Уровень статистической значимости различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при наличии двух групп, если анализировалось более двух групп, применялся дисперсный анализ с поправкой Бонферони. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова, в случае распределения, отличного от нормального, для анализа с применением параметрических критериев проводилась трансформация показателей с использованием натурального логарифмирования. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n,%), а также как ($M \pm \sigma$), где M — среднее арифметическое значение; σ — стандартное отклонение. Критический уровень значимости p принимался $< 0,05$.

Результаты

Средние значения ХС-нелПВП в общей популяции г. Новосибирска 45–69 лет составили $4,7 \pm 1,3$ ммоль/л и были выше у женщин, чем у мужчин — $4,9 \pm 1,3$ ммоль/л и $4,5 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$). В женской популяции с повышением возраста констатируется увеличение средних значений ХС-нелПВП от $4,6 \pm 1,3$ ммоль/л в 45–54 лет до $5,1 \pm 1,3$ и $5,2 \pm 1,3$ ммоль/л в подгруппах 55–64 и 65–69 лет соответственно ($p < 0,0001$). У лиц мужского пола данная закономерность не прослеживается: во всех возрастных группах 45–54, 55–64 и 65–69 лет ХС-нелПВП составил $4,5 \pm 1,2$ ммоль/л. Во всех возрастных диапазонах показатели ХС-нелПВП выше у женщин, по сравнению с мужчинами, $p < 0,0001$. На рисунке представлена распространенность гиперХС-нелПВП в общей популяции 45–69 лет, которая очень высока и варьирует от 80,6 до 84,1 % у мужчин и от 84,7 до 94,3 % у женщин.

Рисунок. Распространенность гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности в популяции 45–69 лет



Примечание: достоверность различий между мужчинами и женщинами $p < 0,0001$ во всех возрастных категориях; * — $p < 0,0001$ между группами 45–54 лет и 55–64 лет.

Во всех возрастных диапазонах показатели в женской когорте выше, чем в мужской с наименьшими значениями в возрасте 45–54 лет.

В таблице 1 представлены средние значения ХС ЛПНП, ХС-неЛПВП (ммоль/л) и разница между ХС-неЛПВП и ХС ЛПНП — Diff-C.

Средние уровни ХС ЛПНП высоки и в возрасте 45–69 лет составляют 3,8 у мужчин и 4,2 ммоль/л у женщин; в подгруппе 45–54 лет — 3,8 и 3,9 ммоль/л соответственно. В подгруппах 55–64 лет прирост показателей ХС ЛПНП относительно 45–54-летнего возраста фиксировался у лиц обоего пола. Средние уровни ХС ЛПНП, ХС-неЛПВП и Diff-C в женской популяции были выше, чем в мужской во всех половозрастных группах ($p < 0,0001$).

Получены данные о том, что разница между ХС-неЛПВП и ХС ЛПНП — (Diff-C) в сибирской популяции 45–69 лет составляет 0,67 ммоль/л у мужчин и 0,72 ммоль/л у женщин ($p < 0,0001$). В подгруппе 45–54 лет величина Diff-C выше у мужчин, у лиц 45–54 и 65–69 лет этот показатель существенно выше только у женщин ($p < 0,0001$).

В таблице 2 приведены данные о средних уровнях ХС-неЛПВП у мужчин и женщин в зависимости от наличия СД2, МС и АГ. Сравнение значений ХС-неЛПВП у гипертензивных и нормотензивных лиц обоего пола показало, что при АГ их средние уровни значимо выше, чем без АГ. В женской когорте с АГ и без АГ средние значения ХС-неЛПВП были выше, чем в мужской ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты были получены при сравнении уровней ХС-неЛПВП между подгруппами с СД2 и без него: при СД2 и в его отсутствии средние значения ХС-неЛПВП у женщин были выше, чем у мужчин ($p < 0,0001$). При ранжировании величины средних показателей ХС-неЛПВП у мужчин и женщин в трех когортах (с СД2, МС и АГ) четко прослеживается следующая закономерность: при СД2 констатированы самые высокие значения, при МС ниже, чем при сахарном диабете, при АГ ниже, чем при МС и СД2. Все средние значения ХС-неЛПВП в этих трех когортах были выше, чем в общей популяции (4,5 ммоль/л — у мужчин и 4,9 ммоль/л — у женщин).

Частота гиперХС-неЛПВП у жителей г. Новосибирска 45–69 лет составила 82,3% у мужчин и 90,6% — у женщин, при СД2, МС и АГ она значительно выше средне популяционных уровней и варьирует в пределах от 85,2 до 92,4% в мужских когортах и от 92,5 до 95,7% — в женских (рис., табл. 2). Среди женщин их значения более высокие, по сравнению с мужчинами при всех метаболических заболеваниях ($p < 0,0001$). В мужской популяции, в порядке убывания, наиболее высокая

Таблица 1
ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ($M \pm m$) ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НЕВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ (ММОНЬ/Л) И РАЗНИЦЫ МЕЖДУ ХОЛЕСТЕРИНОМ ЛИПОПРОТЕИНОВ НЕВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ (DIFF-C)

Возрастные группы лет	ХС ЛПНП			ХС-неЛПВП			Разница между ХС-неЛПВП и ХС ЛПНП (Diff-C)		
	Мужчины 4258	Женщины 5069	$P_{м/ж}$	Мужчины	Женщины	$P_{м/ж}$	Мужчины	Женщины	$P_{м/ж}$
45–54	$3,8 \pm 1,07 \blacklozenge$	$3,9 \pm 1,1 \blacklozenge$	$< 0,0001$	$4,5 \pm 1,2$	$4,6 \pm 1,3^*$	0,007	$0,69 \pm 0,4$	$0,65 \pm 0,3$	$< 0,0001$
55–64	$3,9 \pm 1,07$	$4,4 \pm 1,1$	$< 0,0001$	$4,5 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,3$	0,0001	$0,67 \pm 0,4$	$0,76 \pm 0,4$	$< 0,0001$
65–69	$3,9 \pm 1,03$	$4,4 \pm 1,2$	$< 0,0001$	$4,5 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,3$	0,0001	$0,67 \pm 0,3$	$0,76 \pm 0,4$	$< 0,0001$
Все 45–69	$3,8 \pm 1,06$	$4,2 \pm 1,2$	$< 0,0001$	$4,5 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,3$	0,0001	$0,67 \pm 0,4$	$0,72 \pm 0,4$	$< 0,0001$

Примечание: ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-неЛПВП — холестерин липопротеинов невисокой плотности; $\blacklozenge$ — $p < 0,001$ — достоверность различий среднего уровня холестерина липопротеинов низкой плотности между группами 45–54 лет и 55–64 лет; * — $p < 0,0001$ между группами 45–54 лет и 65–69 лет у женщин.

Таблица 2

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НЕВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ (ММОЛЬ/Л)
И ЧАСТОТА ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (%) У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА,
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ НИХ У ЛИЦ 45–69 ЛЕТ**

Пол	СД2 n = 7937		P _{СД2(+)/ СД2(-)}		МС n = 8055		P _{МС(+)/ МС(-)}		АГ n = 8095		P _{АГ(+)/ АГ(-)}
	есть	нет			есть	нет			есть	нет	
Средние значения ХС-нЛПВП (ммоль/л) у лиц с СД2, МС и АГ											
Мужчины	5,1 ± 1,5	4,4 ± 1,1	< 0,0001		5,0 ± 1,18	4,2 ± 1,12	< 0,0001		4,6 ± 1,20	4,3 ± 1,13	< 0,0001
Женщины	5,6 ± 1,7	4,9 ± 1,3	< 0,0001		5,3 ± 1,34	4,5 ± 1,14	< 0,0001		5,1 ± 1,32	4,7 ± 1,24	< 0,0001
P _{м/ж}	< 0,0001	< 0,0001			< 0,0001	< 0,0001			< 0,0001	< 0,0001	
Частота гиперХС-нЛПВП (n,%) у лиц с СД2, МС и АГ											
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Мужчины	403	89,4	3025	81,3	1396	92,4	2085	76,7	2339	85,2	< 0,0001
Женщины	506	95,7	4003	89,9	2646	95,1	1928	85,0	3178	92,5	< 0,0001
P _{м/ж}	< 0,0001	< 0,0001			< 0,0001	< 0,0001			< 0,0001	< 0,0001	

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; ХС-нЛПВП — холестерин липопротеинов невысокой плотности; гиперХС-нЛПВП — гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности; Р_{СД2(+)/СД2(-)} — достоверность различий между лицами с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа; Р_{МС(+)/МС(-)} — достоверность различий между лицами с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома; Р_{АГ(+)/АГ(-)} — достоверность различий между лицами с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии; Р_{м/ж} — достоверность различий между мужчинами и женщинами.

частота гиперХС-нЛПВП была в подгруппе с МС — 92,4%, затем при СД2 — 89,4%, наименьший уровень зафиксирован при АГ — 85,2%. Среди женщин этот ряд выглядел иначе: при СД2 — 95,7, при МС — 95,1, при АГ — 92,5%. В подгруппах без СД2, МС и АГ частоты гиперХС-нЛПВП находились в пределах 76,7–81,3% у мужчин; 85,0–89,9% — у женщин и были ниже соответствующих показателей в общей популяции у лиц обоего пола.

При СД2, МС, АГ у мужчин и женщин во всех возрастных диапазонах средние значения ХС-нЛПВП были значительно выше ($p < 0,0001$), чем в когортах без них (табл. 3). У женщин выявлены более высокие значения в старших возрастных подгруппах относительно возраста 45–54 лет. Частота гиперХС-нЛПВП при СД, МС, АГ как у мужчин, так и у женщин была выше, чем при его отсутствии, при минимальных показателях в младших подгруппах 45–54 лет (табл. 4). Как распространенность гиперХС-нЛПВП, так и средние уровни ХС-нЛПВП были выше в женских когортах, не зависимо от наличия или отсутствия СД2, МС и АГ.

Для более детального изучения ХС-нЛПВП у лиц с АГ и без нее из общей популяционной выборки были исключены все лица с МС, в который, как известно, АГ входит в качестве компонента. Нами была проведена стратификация получившейся подвыборки по наличию или отсутствию гипертензии: АГ(+) и АГ(-). При АГ(+) средние уровни ХС-нЛПВП у мужчин и женщин составили $4,3 \pm 1,15$ и $4,6 \pm 1,14$ ммоль/л соответственно. Показатели при АГ(+) были значимо выше, чем в подгруппе без АГ: $4,1 \pm 1,08$ и $4,4 \pm 1,14$ ммоль/л у мужчин и женщин соответственно (p АГ(+) — АГ(-) мужчины — $p < 0,0001$, p АГ(+) —

Таблица 3

**ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СРЕДНИХ УРОВНЕЙ ХОЛЕСТЕРИНА
ЛИПОПРОТЕИНОВ НЕВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ (ММОЛЬ/Л) ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА,
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	СД2					
	СД2(–)	СД2(+)	P _{СД2(–)/СД2(+)}	СД2(–)	СД2(+)	P _{СД2(–)/СД2(+)}
45–54	4,4 ± 1,2	4,5 ± 1,4	0,0001	4,5 ± 1,2■	5,2 ± 1,9●	0,0001
55–64	4,4 ± 1,1	5,0 ± 1,5	0,0001	5,1 ± 1,2	5,72 ± 1,6	0,004
65–69	4,5 ± 1,1	5,0 ± 1,4	0,0001	5,1 ± 1,3	5,63 ± 1,5	0,0001
	МС					
	МС(–)	МС(+)	P _{МС(–)/МС(+)}	МС(–)	МС(+)	P _{МС(–)/МС(+)}
45–54	4,2 ± 1,1	5,0 ± 1,2	0,0001	4,3 ± 1,1*	5,0 ± 1,3*	0,0001
55–64	4,3 ± 1,1	5,0 ± 1,2	0,0001	4,7 ± 1,1	5,4 ± 1,4	0,0001
65–69	4,3 ± 1,1	4,9 ± 1,2	0,0001	4,8 ± 1,2	5,4 ± 1,3	0,0001
	АГ					
	АГ(–)	АГ(+)	P _{АГ(–)/АГ(+)}	АГ(–)	АГ(+)	P _{АГ(–)/АГ(+)}
45–54	4,2 ± 1,1	4,6 ± 1,2	0,0001	4,4 ± 1,2♦	4,7 ± 1,3♦	0,0001
55–64	4,3 ± 1,1	4,6 ± 1,2	0,0001	5,0 ± 1,3	5,2 ± 1,3	0,004
65–69	4,3 ± 1,1	4,6 ± 1,2	0,0001	4,8 ± 1,2	5,2 ± 1,3	0,0001

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; $p_{\text{СД2+/СД2–}}$ — достоверность различий между лицами с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа; $p_{\text{МС+/МС–}}$ — достоверность различий между лицами с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома; $p_{\text{АГ+/АГ–}}$ — достоверность различий между лицами с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии; ■ — $p < 0,0001$ — достоверность различий между возрастными группами 45–54 лет и 55–64, 45–54 и 65–69 лет у женщин без сахарного диабета 2-го типа; ● — $p < 0,05$ — достоверность различий между возрастными группами 45–54 лет и 55–64, у женщин с сахарным диабетом 2-го типа; * — $p < 0,0001$ — достоверность различий между возрастными группами 45–54 лет и 55–64, 45–54 и 65–69 лет у женщин с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома; ♦ — $p < 0,0001$ — достоверность различий между возрастными группами 45–54 лет и 55–64, 45–54 и 65–69 лет у женщин с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии.

АГ(–) женщины — $p < 0,004$). Как при наличии АГ, так и без нее, в женских подгруппах средние уровни ХС-нЛПВП были выше, чем в у мужчин ($p_{\text{м/ж}}$ АГ(+) $< 0,05$ и $p_{\text{м/ж}}$ АГ(–) $< 0,05$ соответственно). В возрастных диапазонах 45–54 и 55–64 лет уровни ХС-нЛПВП у лиц обоего пола существенно не отличались. При АГ(+) в возрастной подгруппе 65–69 лет уровни ХС-нЛПВП были выше, чем у лиц без АГ ($p < 0,05$). Распространенность гиперХС-нЛПВП в подвыборке 45–69 лет без МС высокая, как при АГ, так и без нее: соответственно 78,8 и 74,1 % — у мужчин и 87,8 и 82,4 % — у женщин, с более высокой частотой у лиц с АГ по сравнению с подгруппой без АГ.

Были изучены частоты различных уровней ХС-нЛПВП в новосибирской популяции 45–69 лет в диапазонах их значений: $< 2,2$; $\geq 2,2$ — $< 2,6$; $2,6$ — $< 3,4$; $\geq 3,4$ ммоль/л. Оказалось, что у 86,8 % обследо-

ванных выявлена гиперХС-нЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л, в том числе у 82,3 % мужчин и 90,6 % женщин ($p < 0,0001$). В диапазоне $2,6$ — $< 3,4$ ммоль/л ХС-нЛПВП оказался у 11 % лиц обоего пола, у 4,6 % мужчин и 8 % женщин ($p < 0,0001$). ХС-нЛПВП $\geq 2,2$ — $< 2,6$ ммоль/л имели 1,6; 2,1 и 1,2 % соответственно ($p < 0,0001$). Уровни менее 2,2 ммоль/л обнаружены у 1 % мужчин и 0,3 % женщин ($p < 0,0001$), у лиц обоего пола — 0,6 %. Таким образом, у 97,8 % жителей г. Новосибирска ХС-нЛПВП был выше у 2,6 и у 86,8 % — $\geq 3,4$ ммоль/л. Среди женщин распространенность более высоких градаций уровней ХС-нЛПВП ($2,6$ — $< 3,4$ и $\geq 3,4$ ммоль/л) была выше ($p < 0,0001$), чем среди мужчин, а частота диапазонов $< 2,2$ и $\geq 2,2$ — $< 2,6$ ммоль/л — значимо ниже ($p < 0,0001$).

Децильное распределение средних значений ХС-нЛПВП в сибирской популяции 45–69 лет ва-

Таблица 4

ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Возраст, лет	Мужчины			p	Женщины			p
	n	%	n		n	%	n	
	СД2(-)			p _{СД2(-)/СД2(+)}	СД2(-)			p _{СД2(-)/СД2(+)}
45–54	1073	79,4●	120		1456	84,3●	99	
55–64	1223	81,9	165		1639	93,8	236	
65–69	729	83,2	118		908	92,7	171	
	МС(-)			p _{МС(-)/МС(+)}	МС(-)			p _{МС(-)/МС(+)}
45–54	773	75,3*	437		809	77,8*	772	
55–64	832	76,8	584		750	91,9	1153	
65–69	480	78,6	375		369	89,6	721	
	АГ(-)			p _{АГ(-)/АГ(+)}	АГ(-)			p _{АГ(-)/АГ(+)}
45–54	529	76,6♦	687		708	81,4♦	879	
55–64	431	76,8	998		520	93,4	1390	
65–69	205	79,2	654		185	89,4	909	

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; p_{СД2-СД2} — достоверность различий между лицами с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа; p_{МС-МС} — достоверность различий между лицами с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома; p_{АГ-АГ} — достоверность различий между лицами с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии; ● — p < 0,0001 между группами 45–54 лет и 55–64 лет и 65–69 лет в группах сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа; * — p < 0,0001 между группами 45–54 лет и 55–64 лет и 65–69 лет в группах с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома; ♦ — p < 0,0001 достоверность различий между возрастными группами 45–54 лет и 55–64, 45–54 и 65–69 лет у женщин с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии.

рырует от 2,8 ммоль/л в 1-м дециле до 7,2 — в 10-м у лиц обоего пола. Среди женщин во всех децилях средние значения ХС-неЛПВП были выше, чем у мужчин: 3,2; 3,7; 4,0; 4,4; 4,6; 5,0; 5,3; 5,7; 6,2; 7,5 и 2,7; 3,3; 3,7; 3,9; 4,3; 4,6; 4,9; 5,2; 5,7; 6,8 ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$). Каждое последующее значение ХС-неЛПВП было выше в сравнении с предыдущим и с 1-м децилем ($p < 0,0001$). Показатели выше значения 3,4 ммоль/л, условно обозначенные нами как гиперХС-неЛПВП, выявлены, начиная со 2-го дециля в женской популяции и с 3-го дециля — в мужской. Отсюда следует, что около 90% жителей г. Новосибирска 45–69 лет обоего пола имеют уровни атерогенных фракций ХС-неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л со среднепопуляционным уровнем 4,7 ммоль/л.

Для анализа частоты СД2, МС, АГ и других кардиометаболических ФР при различных уровнях ХС-неЛПВП были определены диапазоны значений показателя в квинтилях. Вариации значений ХС-неЛПВП в ммоль/л внутри каждого квинтиля у мужчин были следующие: 1-й квинтиль — 1,0–3,48; 2-й — 3,49–4,12; 3-й — 4,13–4,69; 4-й — 4,7–5,42; 5-й — 5,43–12,94 ммоль/л. В женской популяции, соответственно, 1,71–3,84; 3,85–4,49; 4,50–5,11; 5,12–5,93; 5,94–16,0 ммоль/л. В мужской когорте квинтильное распределение средних значений ХС-неЛПВП от 1-го к 5-му было 2,98; 3,81; 4,41; 5,04; 6,26 ммоль/л. В женской — 3,32; 4,20; 4,81; 5,52; 6,87 ммоль/л соответственно. Во всех квинтилях показатели ХС-неЛПВП у женщин были выше, чем у мужчин ($p < 0,0001$).

Частоты СД2, МС, АГ и других кардиометаболических ФР в квинтильном распределении ХС-неЛПВП представлены в таблице 5. У мужчин в 1-м квинтиле констатируется минимальная частота СД2 — 12,6%, максимальная 36,8% — в 5-м квинтиле, в 3 раза превышающая уровень в 1-м; у женщин 10,6 и 34,2% соответственно. Частота МС в 5-м квинтиле в 2 раза выше, по сравнению с 1-м у женщин, а у мужчин в 3 раза выше. Что касается градиента увеличения частоты АГ от 1-го до 5-го квинтиля, то он был менее выражен, чем для СД2, МС у лиц обоего пола, и для АО у мужчин, где частота АО в 1-м квинтиле была в 2 раза ниже, чем в 5-м. Среди женщин прирост частоты АО был также статистически значимым.

Связь увеличения пула атерогенных фракций холестерина крови с ростом распространения уровней глюкозы плазмы крови $\geq 7,0$ ммоль/л вполне очевидна, причем она становится более значимой у мужчин с 3-го квинтиля, у женщин — со 2-го. В 5-м квинтиле частота высоких уровней глюкозы плазмы крови $\geq 7,0$ ммоль/л в 3 раза выше, чем в 1-м у лиц обоего пола.

В сибирской популяции 45–69 лет показатели ХС-неЛПВП ммоль/л ассоциированы с повышенными значениями средних уровней основных кардиометаболических ФР, за исключением ХС ЛПВП (табл. 6).

Обсуждение

Распространенность нарушений липидного обмена, в частности гиперхолестеринемии, в РФ составляет 58,4% [7], что наряду с другими конвенционными ФР хронических неинфекционных заболеваний определяет высокие уровни кардиоваскулярной и общей смертности населения [8, 25]. Анализ распространенности атерогенных параметров липидного спектра крови населения 25–64 лет за период 2012–2014 годов в 13 регионах РФ был проведен в проекте ЭССЕ-РФ [7]. Распространенность гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности по эпидемиологическому критерию ХС ЛПНП $\geq 5,0$ ммоль/л у мужчин составила 62,2, у женщин — 57,3%, в возрастных подгруппах 45–54 и 55–64 лет у мужчин — 70,1 и 68,3%, у женщин в соответствующих возрастах — 70,2 и 77,4%. В рамках проекта НАРИЕЕ в аналогичных возрастных группах в новосибирской популяции — 73,4 и 77,7% — у мужчин и 78,7 и 66,2% — у женщин соответственно. Более высокие показатели в г. Новосибирске объясняются возрастом 45–69 лет обследованного населения и, возможно, разными периодами скрининга [6]. Средние уровни ХС-неЛПВП и их динамика за период 1985–2005 годов впервые в России изучены в исследовании Ю. П. Никитина и К. В. Макаренковой и соавторов по результатам международных проектов ВОЗ МОНИКА и НАРИЕЕ. Были получены данные о том, что средние уровни ХС-неЛПВП у населения 45–64 лет составили у мужчин и женщин 4,4 и 4,75 ммоль/л соответственно [2]. Наше исследование касалось возрастного диапазона 45–69 лет, поэтому средние значения ХС-неЛПВП были несколько выше: 4,5 ммоль/л у мужчин и 4,9 — у женщин, чем в работах Ю. П. Никитина и соавторов. В последние годы показателю ХС-неЛПВП, как общему пулу атерогенных фракций липопротеинов, отводится пристальное внимание в связи с накопившимися фактами о том, что он точнее, чем ХС ЛПНП прогнозирует развитие фатальных и нефатальных ССЗ [21, 26–31].

В исследовании Р. Р. Toth и соавторов обнаружено, что среди лиц с уровнями ТГ выше 200 мг/дл 13% обследованных имели ХС-неЛПВП выше 130 мг/дл (3,4 ммоль/л). Среди лиц с гиперХС-неЛПВП его максимальные значения были в подгруппе 35–64 лет, что ассоциировано с 6-кратным увеличением ожирения (индекс массы тела > 30 кг/м²) и 1,25-крат-

Таблица 5

**ЧАСТОТА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА,
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДРУГИХ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА
В КВИНТИЛЯХ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НЕВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ**

Переменные	Квинтили										pQ _{1/5}
	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
СД2(м) (n = 451)	57	12,6	55	12,2	77	17,1	96	21,3	166	36,8	< 0,0001
СД2(ж) (n = 529)	56	10,6	76	14,4	101	19,1	115	21,7	181	34,2	< 0,0001
p м/ж	0,316		0,320		0,414		0,863		0,398		
МС(м) (n = 1511)	137	9,1	217	14,4	289	19,1	374	24,8	494	32,7	< 0,0001
МС(ж) (n = 2783)	340	12,2	474	17,0	553	19,9	658	23,6	758	27,2	< 0,0001
p м/ж	0,002		0,023		0,558		0,417		0,0002		
АГ(м) (n = 2746)	465	16,9	503	18,3	556	20,2	591	21,5	631	23,0	< 0,0001
АГ(ж) (n = 3436)	561	16,3	671	19,5	697	20,3	733	21,3	774	22,5	< 0,0001
p м/ж	0,524		0,228		0,971		0,857		0,673		
ГПК(м) ≥ 7,0 ммоль/л, (n = 425)	51	12,0	47	11,1	74	17,4	94	22,1	159	37,4	< 0,0001
ГПК(ж) ≥ 7,0 ммоль/л, (n = 486)	49	10,1	72	14,8	90	18,5	107	22,0	168	34,6	< 0,0001
p м/ж	0,356		0,215		0,665		0,971		0,372		
АО(м) (n = 2102)	258	12,3	362	17,2	412	19,6	497	23,6	573	27,3	< 0,0001
АО(ж) (n = 4101)	679	16,6	802	19,6	826	20,1	879	21,4	915	22,3	< 0,0001
p м/ж	< 0,0001		0,026		0,614		0,047		0,001		

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; ГПК — глюкоза плазмы крови; АО — абдоминальное ожирение; p_{м/ж} — достоверность различий между мужчинами и женщинами; pQ_{1/5} — достоверность различий между 1-м и 5-м квинтилями; м — мужчины; ж — женщины; Q — квинтили.

ным — АО. Распространенность СД2 была 17% при повышенном уровне ХС-неЛПВП [32].

В 2019 году были опубликованы результаты исследования многонационального консорциума с использованием ХС-неЛПВП для стратификации риска ССЗ среди населения для создания модели долгосрочного прогнозирования [33]. Для построения модели рисков были использованы данные скрининга 524444 человек из 44 когорт мира, включая 2 российские когорты, в том числе московская и новосибирская, принимавшие участие в проекте BO3 MONICA (1985–1995) и проекте MORGAM. Была рассчитана вероятность (%) снижения риска ССЗ у лиц, моложе 45 лет к наступлению возраста 75 лет при условии 50%-ного снижения ХС-неЛПВП от исходного уровня. Было показано, что в тех популяциях, где этот показатель варьирует в пределах 3,7–4,8 ммоль/л и присутствуют не менее 2 конвен-

ционных сердечно-сосудистых ФР, риск может быть снижен у мужчин с 28,8% до 6,4, у женщин — с 15,6 до 3,6%. В исследовании F. J. Brunner и соавторов пороговые значения для ХС-неЛПВП, которые определены как целевые, при коррекции резидуальных рисков, основаны на Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 года для когорт с различным кардиоваскулярным риском и, следовательно, с разными целевыми уровнями ХС ЛПНП. Авторами были использованы скорректированные европейские пороговые значения ХС-неЛПВП: от 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) до 3,7 ммоль/л (145 мг/дл), так как показатель 3,7 ммоль/л является целью гиполипидемической терапии для групп с низким риском [33]. Частота ССЗ при ХС-неЛПВП < 2,2 ммоль/л составила 7,7%, при значениях ≥ 5,7 ммоль/л возрастала до 43,6% у женщин и от 12,8 до 43,6% соответствен-

**СРЕДНИЕ УРОВНИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ЛИЦ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ**

Показатель	ХС-нелПВП < 3,4 ммоль/л	ХС-нелПВП ≥ 3,4 ммоль/л	P
ОТ, см	87,4 ± 12,6	93,7 ± 12,7	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	25,9 ± 5,1	28,9 ± 5,4	< 0,0001
САД, мм рт. ст.	139,7 ± 24,5	145,2 ± 24,9	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	87,9 ± 14,1	91,1 ± 13,3	< 0,0001
ГПК, ммоль/л	5,6 ± 1,2	6,1 ± 1,7	< 0,0001
ОХС, ммоль/л	4,6 ± 0,5	6,5 ± 1,2	< 0,0001
ТГ, ммоль/л	1,0 ± 0,4	1,6 ± 0,9	< 0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 ± 0,4	4,3 ± 1,0	< 0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,4	< 0,0001

Примечание: ХС-нелПВП — холестерин липопротеинов невысокой плотности; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГПК — глюкоза плазмы крови; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

но — у мужчин. Показатель относительного риска ССЗ при уровнях ХС-нелПВП в пределах от 2,6 до 3,7 ммоль/л равнялся 1,1 и был в 2 раза выше при значениях ≥ 5,7 ммоль/л [33].

Как было показано, в новосибирской выборке среднепопуляционные уровни ХС-нелПВП составили 4,5 и 4,9 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно, что позволяет квалифицировать их как высокие. Использованный нами критерий повышенного уровня ХС-нелПВП (гиперХС-нелПВП) ≥ 3,4 ммоль/л обоснован в связи с публикациями последних лет [10, 15], в которых целевой уровень ХС-нелПВП определяется в зависимости от категорий сердечно-сосудистого риска по соответствующим целевым значениям ХС ЛПНП + 0,8 ммоль/л, а целевое значение < 3,4 ммоль/л рекомендовано для лиц с умеренным кардиоваскулярным риском [19].

В фокусе данной работы, помимо изучения среднепопуляционных значений ХС-нелПВП у лиц 45–69 лет и распространенности гиперХС-нелПВП, были проанализированы уровни ХС-нелПВП при МС, СД2, АГ и других кардиометаболических ФР. По нашим данным, средние уровни ХС-нелПВП в когорте с АГ после исключения МС составили 4,3 ммоль/л у мужчин и 4,6 — у женщин. В популяции США в проекте NHANES у лиц с АГ (возраст — 57,3 лет) средние значения ХС-нелПВП у лиц обоего пола были 3,88 ммоль/л [30]. Средние значения ХС-нелПВП (ммоль/л) и частота гиперХС-нелПВП в подгруппах с МС, СД2 и АГ были выше, чем без

них, с преобладанием в женских когортах, что согласуется с результатами исследования S. Ghodsi и соавторов во взрослой популяции Ирана, в котором была показана независимая от ожирения и СД2 связь между ХС-нелПВП и МС [34]. Кроме того, в этой работе были определены пороговые значения ХС-нелПВП ≥ 153,5 мг/дл (≥ 3,97 ммоль/л), при которых значимо увеличивался риск МС по дефинициям IDF и NCEP АТР III, что соответствовало 3-му и 4-му квартилям распределения показателя в иранской популяции 25–64 лет.

J. Behbodikhah и соавторы показали, что АпоВ липопротеин в подгруппах с МС и СД2 увеличен при умеренно повышенных или «нормальных» уровнях ХС ЛПНП на фоне гипертриглицеридемии и гипохолестеринемии липопротеинов высокой плотности со значительным увеличением количества мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности. Это, как известно, характеризует липидный профиль крови как проатерогенный. Однако в рутинной врачебной практике умеренно повышенные и «нормальные» уровни ХС ЛПНП не всегда являются основанием для назначения гиполипидемической терапии в группах умеренного и даже высокого сердечно-сосудистого риска. Определение АпоВ липопротеина малодоступно, хотя может более точно отражать риск ССЗ и улучшить ведение этих пациентов. В этом смысле использование ХС-нелПВП более перспективно для коррекции ДЛП при МС и СД2 [35].

Наши данные о большей частоте СД2, МС, АГ и других кардиометаболических ФР в квинтилях распределения ХС-неЛПВП по мере возрастания со 2-го по 5-й в сравнении с первым согласуются с результатами этого и ряда других исследований [36–38].

Целью крупного корейского исследования была оценка связи между ХС-неЛПВП и развитием новых случаев СД2. Из 7608 человек у 1442 (18,9%) с исходно повышенным уровнем ХС-неЛПВП развился СД2 в течение 12-летнего наблюдения [39]. При распределении уровней ХС-неЛПВП по квартилям, относительный риск СД2 возрастал по сравнению с первым квартилем для второго, третьего и четвертого квартилей после стандартизации по вмешивающимся факторам, включая ТГ и индекс НОМА-IR.

Ряд исследований посвящен изучению связи разных уровней ХС-неЛПВП с риском ССЗ при уже развившихся СД и МС. Так, в Гетеборге (Швеция) было обследовано 45785 лиц с СД 30–70 лет [40]. При средне-популяционных уровнях ТГ < 1,7 ммоль/л значения ХС-неЛПВП составили 3,56 ммоль/л, соотношения ХС-неЛПВП/ХС ЛПВП — 2,98. Доля (%) от всех случаев ишемической болезни сердца в верхнем квартиле (Q4) распределения ХС-неЛПВП была в 1,5 раза выше, чем в Q1, а ХС-неЛПВП/ХС ЛПВП — в 2,8 раза ($p < 0,001$). Риск ССЗ — в 2,2 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,001$). В. Eliasson с соавторами и другие исследователи показали, что такие липидные параметры, как ХС-неЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС ЛПВП, являются лучшими предикторами при СД и без него не только для ССЗ, но и для бессимптомного атеросклероза [37, 40].

S. W. Kim и соавторы показали при обследовании 41821 корейцев старше 20 лет (средний возраст — 51 год), что пороговые значения соотношения ХС-неЛПВП/ХС ЛПВП для выявления МС у мужчин и женщин составили 3,39 и 2,89 соответственно. В когорте мужчин и женщин с МС значимо выше были уровни ХС-неЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС ЛПВП и индекса НОМА ($p < 0,001$), чем при его отсутствии, что согласуется с полученными нами результатами [41].

ХС-неЛПВП, отражающий бремя холестерина, транспортируемого в атерогенных липопротеинах, был отнесен к большим ФР атеросклероза после окончания крупных проспективных эпидемиологических исследований с оценкой его влияния (и соотношения ХС-неЛПВП/ХС ЛПВП) на смертность от ССЗ [42]. Высока значимость определения этого параметра с конкретизацией его целевых значений для повышения эффективности контроля липидных нарушений и снижения кардиоваскулярного риска

[15, 33]. Выделены группы особого риска, для которых определение ХС-неЛПВП целесообразно в первую очередь [10, 19, 33, 42]. Предлагаются показания для определения ХС-неЛПВП и алгоритм лечения диабетических ДЛП [13]. Дискуссионным остается вопрос об использовании показателя ХС-неЛПВП в практике российского здравоохранения [43].

В нашем исследовании установлены более высокие показатели средних уровней ХС-неЛПВП и распространенности гиперХС-неЛПВП в когортах с СД2, МС, АГ, по сравнению с общей популяцией. Это вполне согласуется с приведенными выше литературными данными и позволяет сделать ряд заключений.

Выводы

1. Сравнительный анализ атерогенности липидного спектра крови по показателю ХС-неЛПВП в городской сибирской популяции 45–69 лет показал, что его средние уровни и распространенность гиперХС-неЛПВП высоки, с более высокими значениями в женской популяции.

2. Средние уровни ХС-неЛПВП и частота гиперХС-неЛПВП в когортах с СД2, МС, АГ выше, чем в общей популяции данного возраста.

3. В децильном распределении значений ХС-неЛПВП уровни $\geq 3,4$ ммоль/л выявлены у женщин со второго дециля, у мужчин — с третьего.

4. При показателях ХС-неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л уровни таких кардиометаболических факторов, как окружность талии, индекс массы тела, систолическое АД, диастолическое АД, глюкоза крови, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП превышают рекомендованные значения.

5. В верхних квинтилях уровни ХС-неЛПВП выше по сравнению с первыми квинтилями, в когортах с МС, СД2, АГ, АО, глюкозой крови натошак $\geq 7,0$ ммоль/л: при МС у мужчин и женщин — на 23,6 и 15,0%, при СД2 — на 24,2 и 23,6%, при АГ — на 6,1 и 6,2% соответственно.

Ограничения исследования

Обследована репрезентативная выборка населения 45–69 лет крупного промышленного центра Сибири — г. Новосибирска, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на население всех возрастов, а также на сельское население Российской Федерации и других стран. Следует отметить возможность сопоставления данных настоящего исследования с подобными результатами в популяциях крупных городов, поскольку г. Новосибирск является типичным индустриальным центром по демографической структуре населения, наличию промышленных предприятий, социальной и культурной сферам, уровню миграции. Кроме того,

уровни и структура смертности в новосибирской популяции близки к общероссийским показателям. Что касается анализа средних значений ХС-нелПВП при МС, СД и АГ, а также частоты МС, СД2, АГ и других кардиометаболических ФР в квинтилях распределения ХС-нелПВП, то, несмотря на возрастные ограничения по генерализации данных, следует отметить наибольшую распространенность изученных нами заболеваний и ФР именно у лиц пожилого возраста, что делает результаты данного исследования информативными в наиболее подверженной кардиометаболическим расстройствам части популяции.

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», участвующим в скрининге пациентов. / The authors express their gratitude to all employees of the ITPM — branch of ICG SB RAS participating in the screening of patients.

Финансирование / Financing

Проект НАPIEE поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РФ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан бюджетной темой НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № 122031700094-5. / The NAPIEE project is supported by grants from the Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, grant from the Russian National Fund 14-45-00030. This analysis is supported by the budget theme of the NIITPM branch of the ITPM — branch of ICG SB RAS GZ No. 0324-2018-0001, Reg. No. 122031700094-5.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(1):13–41. doi:10.14341/DM8664 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus. 2017;20(1):13–41. doi:10.14341/DM8664. In Russian].
- Никитин Ю. П., Макаренкова К. В., Малютин С. К., Паяк А., Кубинова Р., Пизи А. и др. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Napiee Study. Кардиология. 2015;55(5):34–9. doi:10.18565/cardio.2015.5.34-39 [Nikitin YuP, Makarenkova KV, Malyutina SK, Pajak A, Kubinova R, Peasey A et al. Blood lipid parameters

in populations of Russia, Poland and Czech Republic: The NAPIEE study. Kardiologia = Cardiology. 2015;55(5):34–39. doi:10.18565/cardio.2015.5.34-39. In Russian].

- Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. от имени рабочей группы. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600 [Balanova YuA, Isaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE et al. on behalf of the working group. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. Cardiovasc Ther Prev. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600. In Russian].

- Симонова Г. И., Мустафина С. В., Печенкина Е. А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011;31(5):100–106 [Simonova GI, Mustafina SV, Pechenkina EA. Prevalence of metabolic syndrome in Siberia: a population study in Novosibirsk. Bull Sib Br Russ Acad Med Sci. 2011;31(5):100–106. In Russian].

- Мустафина С. В., Рымар О. Д., Малютин С. К., Денисова Д. В., Щербаклова Л. В., Воевода М. И. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. Сахарный диабет. 2017;20(5):329–334 [Mustafina SV, Rymar OD, Malyutina SK, Denisova DV, Shcherbakova LV, Voevoda MI. Prevalence of diabetes mellitus in the adult population of Novosibirsk. Diabetes Mellitus. 2017;20(5):329–334. In Russian].

- Никитин Ю. П., Макаренкова К. В., Малютин С. К. Многолетние тренды основных липидных параметров крови в сибирской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(3):32–35. doi:10.15829/1728-8800-2014-3-32-35 [Nikitin YuP, Malyutina SK, Makarenkova KV. Long-term trends of the main blood lipid parameters in siberian population. Cardiovasc Ther Prev. 2014;13(3):32–35. doi:10.15829/1728-8800-2014-3-32-35. In Russian].

- Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Петрова Н. В., Гомыранова Н. В., Литинская О. А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed.201619115-23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Petrova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Prof Med. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed.201619115-23. In Russian].

- Российский статистический ежегодник 2018. Стат.сб./ Росстат, 2018; 694 с. [цитировано 2022 июль]. Доступно по адресу <https://www.world-heart-federation.org/cvd-roadmaps> [Russian Statistical Yearbook, 2018; p. 694 [cited 2022 Jul].; Available from: <https://www.world-heart-federation.org/cvd-roadmaps>. In Russian].

- Шляхто Е. В., Баранова Е. И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983 [Shlyakhto EV, Baranova EI. The main directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? Russ J Cardiol. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983. In Russian].

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The

Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

11. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербак Л.В., Никитенко Т.М., Бобак М. и др. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(6):86–94. doi:10.15829/1560-4071-2020-3821 [Simonova GI, Mustafina SV, Rymar OD, Shcherbakova LV, Nikitenko TM, Bobak M et al. Metabolic syndrome, risk of general and cardiovascular mortality according to a fourteen-year prospective cohort study in Siberia. *Russ J Cardiol.* 2020;25(6):86–94. doi:10.15829/1560-4071-2020-3821. In Russian].

12. Paredes S, Fonseca L, Ribeiro L, Ramos H, Carlos Oliveira J, Palma I. Novel and traditional lipid profiles in Metabolic Syndrome reveal a high atherogenicity. *Scientific Reports.* 2019;9(1):11792. doi:10.1038/s41598-019-48120-5

13. Zambon A. Non-high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(1):65–71. doi:10.14341/DM10351

14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

15. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *J Atherosclerosis Dyslipidemias.* 2020; 1(38):7–42. In Russian].

16. Малюткина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Симонова Г.И., Губачек Я.А. и др. Частота применения и профиль липидснижающей терапии у лиц с дислипидемиями и кардиометаболическими заболеваниями в городской российской популяции старше 55 лет. *Кардиология.* 2021;61(12):49–58. doi:10.18087/cardio.2021.12.n1558 [Malyutina SK, Mazdorova EV, Shapkina MYu, Avdeeva EM, Simonova GI, Gubachek YaA et al. Frequency of application and profile of lipid-lowering therapy in people with dyslipidemia and cardiometabolic diseases in the urban Russian population over 55 years old. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(12):49–58. doi:10.18087/cardio.2021.12.n1558. In Russian].

17. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrahimov E, Reiner Ž, Rydén L et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135–146. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014

18. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, Yakovlev AN, Soloveva AE, Alieva AS et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russ J Cardiol.* 2019;24(11):69–82 [Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми

рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):69–82. In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

19. Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Вавилова Т.В. и др. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;1(46):31–38. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003 [Gurevich VS, Koziova NA, Ezhov MV, Sergienko IV, Alieva AS, Vavilova TV et al. Unsolved problems of dyslipidemia and residual cardiovascular risk. *J Atherosclerosis Dyslipidemias.* 2022;1(46):31–38. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003. In Russian].

20. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(4):496–517. doi:10.1515/ccm-2019-1253

21. Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up. *Am J Cardiol.* 2017;119(8):1193–1198. doi:10.1016/j.amjcard.2017.01.008

22. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;6(1):255. doi:10.1186/1471-2458-6-255

23. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Российское кардиологическое общество (РКО). Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3:5–22 [Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Ahmedzhanov NM, Bazhan SS et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis Russian recommendations VI revision. Russian Society of Cardiology (RCS). National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA). Russian Society for Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOKR). *J Atherosclerosis Dyslipidemia.* 2017;3:5–22. In Russian].

24. Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V. Trajectories of blood lipid concentrations over the adult life course and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: observations from the framingham study over 35 years. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:011433. doi:10.1161/JAHA.118.011433

25. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал.* 2012;(5):6–11 [Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, Kontsevaya AV, Deev AD, Kapustina AV et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study “Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia”. *Russ J Cardiol.* 2012;(5):6–11. In Russian].

26. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1439–1450. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.027

27. Calling S, Johansson SE, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a 17-year follow-up study of women in southern Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):163. doi:10.1186/s12872-021-01971-1
28. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology.* 2019;51(2):148–154. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.006
29. Barbalho SM, Tofano RJ, de Oliveira MB, Quesada KR, Barion MR, Akuri MC et al. Non-HDL cholesterol is better than LDL-c at predicting atherosclerotic cardiovascular disease risk factors clustering, even in subjects with near-to-normal triglycerides: a report from a Venezuelan population. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180109. doi:10.1590/1677-5449.180109
30. Qi C, Xiao-Cong L, Chao-Lei C, Yu-Qing H, Ying-Qing F, Ji-Yan C. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol levels with all-cause and cardiovascular mortality among patients with hypertension frontiers in cardiovascular medicine. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:707701. doi:10.3389/fcvm.2021.707701
31. Packard CJ. Remnants, LDL, and the quantification of lipoprotein-associated risk in atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(3):133–142. doi:10.1007/s11883-022-00994-z
32. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Clin Lipidol.* 2012;6(4):325–330. doi:10.1016/j.jacl.2012.05.002
33. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019;394(10215):2173–2183. doi:10.1016/S0140-6736(19)32519-X
34. Ghodsi S, Meysamie A, Abbasi M, Ghalehtaki R, Esteghamati A et al. Non-high-density lipoprotein fractions are strongly associated with the presence of metabolic syndrome independent of obesity and diabetes: a population-based study among Iranian adults. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16:25. doi:10.1186/s40200-017-0306-6
35. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites.* 2021;11(10):690. doi:10.3390/metabo11100690
36. Barbalho SM, Tofano RJ, de Oliveira MB, Quesada KR, Barion MR, Akuri MC et al. HDL-C and non-HDL-C levels are associated with anthropometric and biochemical parameters. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180109. doi:10.1590/1677-5449.180109
37. Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Cederholm J; National Diabetes Register (NDR). LDL-cholesterol versus non-HDL-to-HDL-cholesterol ratio and risk for coronary heart disease in type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(11):1420–1428. doi:10.1177/2047487313494292
38. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension.* 2006;47(1):45–50. doi:10.1161/01.HYP.0000196306.42418.0e
39. Seo IH, Son DH, Lee HS, Lee YJ. Non-HDL cholesterol as a predictor for incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: longitudinal findings over 12 years. *Transl Res.* 2022;243:52–59. doi:10.1016/j.trsl.2021.12.008
40. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, Blumenthal RS, Raggi P. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):289–295.
41. Kim SW, Jee JH, Kim HJ, Jin SM, Suh S, Bae JC et al. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2678–2683. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.027
42. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1–87. doi:10.4158/EP171764.APPGL. doi:10.1016/j.plabm.2021.e00248
43. Шальнова С. А. Комментарии к разделу «Оценка сердечно-сосудистого риска» в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):67–71. doi:10.15829/1728-8800-2022-3171 [Shalnova SA. Comments on the section “Cardiovascular risk estimation” in the 2021 European Society of Cardiology guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Cardiovasc Ther Prev.* 2022;21(1):67–71. doi:10.15829/1728-8800-2022-3171. In Russian].

Информация об авторах

Симонова Галина Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: G.simonova@iimed.ru;

Мустафина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com;

Рымар Оксана Дмитриевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar@mail.ru;

Малютин Софья Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com;

Щербакова Лилия Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru;

Каширина Анастасия Петровна — младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0002-1968-9712, e-mail: kashrina_a_p_91@mail.ru;

Никитин Юрий Петрович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, врио руководителя НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: yu.p.nikitin@gmail.com.

Author information

Galina I. Simonova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Etiopathogenesis and the Clinic of Internal Diseases of the IIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: G.simonova@iimed.ru;

Svetlana V. Mustafina, Doctor of Medical Sciences, Leading researcher at the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases of the IIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com;

Oksana D. Rymar, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases of the IIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar@mail.ru;

Sofya K. Malyutina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Etiopathogenesis and the Clinic of Internal Diseases of the IIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com;

Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Research of Therapeutic and Endocrine Diseases of the IIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru;

Anastasia P. Kashirina, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of the IIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000-0002-1968-9712, e-mail: kashrina_a_p_91@mail.ru;

Yuri P. Nikitin, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;

Ragino Yulia I. Ragino, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Acting Head of the IIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: yu.p.nikitin@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1-053.71(571.14)

Распространенность и многолетние тренды артериальной гипертензии у подростков 14–18 лет г. Новосибирска (1989–2019) в свете новых международных руководств по оценке артериального давления в подростковом возрасте

Д. В. Денисова, Л. В. Щербакова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Денисова Диана Вахтанговна,
НИИ ТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН,
ул. Бориса Богаткова, д. 175/1,
г. Новосибирск, Россия,
630089.
E-mail: denisovadiana@gmail.com

Статья поступила в редакцию
13.07.22 и принята к печати 19.08.22.

Резюме

Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения многих стран цивилизованного мира, в том числе России (около 40 % среди лиц трудоспособного возраста) диктует необходимость раннего выявления и профилактики этого заболевания. Оценка уровней артериального давления (АД) в подростковом возрасте представляет определенные трудности методологического характера. К настоящему времени в мировой педиатрической практике разработан ряд руководств, основанных на результатах больших популяционных исследований детей и подростков. Однако применение этих руководств до сих пор не согласовано, особенно в части оценки уровней АД в подростковом возрасте. **Цель исследования** — изучение распространенности и трендов повышенных уровней АД, включая АГ, среди подростков 14–18 лет г. Новосибирска с помощью основных международных критериев. **Материалы и методы.** В одном из районов г. Новосибирска проводились одномоментные обследования случайных репрезентативных выборок школьников 14–18 лет обоего пола с интервалом 5 лет. Проведено 7 скринингов с 1989 по 2019 годы, обследовано 4579 подростков. Программа обследования подростков была единой для всех скринингов и включала опрос по стандартной анкете, 2-кратное измерение АД аускультативным методом, антропометрию (рост, масса тела, окружности груди, талии и бедер), изучение фактического питания методом суточного воспроизведения, сбор семейного анамнеза методом почтового опроса родителей, биохимический анализ крови. АД измерялось дважды с интервалом 2–3 минуты (до и после заполнения анкеты), в положении сидя, на правой руке, anerоидным сфигмоманометром. Систолическое АД регистрировалось при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое АД — при исчезновении тонов (V фаза). В анализ включалось среднее из двух измерений. Распространенность повышенных уровней АД оценивали с помощью международных критериев. К настоящему времени для диагностики повышенного АД и АГ в подростковом возрасте предложено несколько руководств, использующих как процентильный метод (4-й доклад NHBPEP 2004), так и ме-

тоды фиксированных (AAP 2017) и смешанных критериев (ESH 2016/Российские рекомендации 2020). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS для Windows 13.5. **Результаты.** Частота предгипертензии по критериям 4-го доклада составила 40,3 % среди мальчиков и 26,4 % среди девочек ($P < 0,05$), частота повышенного АД по критериям AAP 2017—20,4 % и 12,5 % у мальчиков и девочек соответственно ($P < 0,05$), частота высокого нормального АД 24,6 % и 13,5 % ($P < 0,05$) — по критериям ESH 2016. При этом частота синдрома АГ по критериям AAP 2017 оказалась значительно выше, чем при использовании дефиниций 4 доклада и ESH 2016. По критериям 3 разных руководств наблюдалась однонаправленная динамика АГ у подростков г. Новосибирска за 30-летний период, без выраженного тренда к снижению или увеличению. При этом частота АГ по критериям AAP 2017 оказалась в 2–3 раза выше, чем при использовании процентиля (4-й доклад) или смешанных (процентили + фиксированные отрезные точки) европейских критериев (ESH 2016). **Заключение.** Многолетние популяционные исследования выборки подростков 14–18 лет в г. Новосибирске позволили определить частоту и тренды повышенных уровней АД и синдрома АГ в подростковом возрасте и провести сравнительное изучение ряда международных и отечественных критериев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, критерии, распространенность, тренды, популяция, подростки, AAP 2017, ESH 2016, 4-й доклад NHBPEP

Для цитирования: Денисова Д. В., Щербак Л. В. Распространенность и многолетние тренды артериальной гипертензии у подростков 14–18 лет г. Новосибирска (1989–2019) в свете новых международных руководств по оценке артериального давления в подростковом возрасте. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):518–531. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-518-531

Prevalence and long-term trends of arterial hypertension in adolescents aged 14–18 years in Novosibirsk (1989–2019) according to the new international guidelines for management of high blood pressure in adolescence

D. V. Denisova, L. V. Shcherbakova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Diana V. Denisova,
RIIPM — branch
of ICG SB RAS,
175/1 Borisa Bogatkova street,
Novosibirsk, 630089 Russia.
E-mail: denisovadiana@gmail.com

*Received 13 July 2022;
accepted 19 August 2022.*

Abstract

The high prevalence of arterial hypertension (AH) among the adult population of many countries of the civilized world, incl. Russia (about 40 % among people of working age) indicates the need for early detection and prevention of this disease. Assessment of blood pressure (BP) levels in adolescence presents certain methodological difficulties. To date, 3 guidelines based on the results of large population studies of children and adolescents have been developed in the world pediatric practice. However, the application of these guidelines is still not consistent, especially regarding the assessment of BP levels in adolescence. **Objective.** To study the prevalence and trends of

elevated BP levels, including AH, among adolescents aged 14–18 years in Novosibirsk using the main international definitions. **Design and methods.** In one of the districts of Novosibirsk, cross-sectional population surveys of random representative samples of schoolchildren aged 14–18 years of both sexes were carried out with an interval of 5 years. Seven screenings were carried out from 1989 to 2019, 4579 adolescents were examined. The study program for adolescents was the same for all screenings and included standard questionnaire, measurement of BP by auscultatory method, anthropometry (height, body weight, chest circumference, waist and hips), the study of nutrition by the 24-h dietary recall method, collection of family history by postal parental interviews, biochemical blood tests. BP was measured twice with an interval of 2–3 minutes (before and after filling out the questionnaire), in a sitting position, on the right arm, with an aneroid sphygmomanometer. Systolic BP was recorded with the appearance of the first Korotkoff tone (I phase), diastolic BP — with the disappearance of the tones (V phase). The average of two measurements was included in the analysis. The prevalence of elevated BP levels was assessed using international criteria. To date, several guidelines have been proposed for the diagnosis of elevated BP and AH in adolescence, using both the percentile method (4th report of NHBPEP 2004) and the methods of fixed (AAP 2017) and mixed criteria (ESH 2016 / Russian recommendations 2020). Statistical analysis was performed using the SPSS package for Windows 13.5. **Results.** The frequency of prehypertension according to the criteria of the 4th report was 40,3 % among boys and 26,4 % among girls ($P < 0,05$), the frequency of elevated BP according to the AAP 2017 criteria was 20,4 % and 12,5 % in boys and girls, respectively ($P < 0,05$), the prevalence of high normal BP was 24,6 % and 13,5 % ($P < 0,05$) according to the ESH 2016 criteria. The frequency of AH syndrome according to the AAP 2017 criteria was significantly higher when using 4th report definitions and ESH 2016. According to the criteria of 3 different guidelines, there were a fluctuating trends of AH in adolescents in Novosibirsk over a 30-year period, without a pronounced trend to decrease or increase. The prevalence of AH according to the AAP 2017 criteria was 2–3 times higher than when using percentiles (4th report) or mixed (percentiles + fixed cut-off points) European criteria (ESH 2016) during all the period. **Conclusions.** Long-term population studies of adolescents aged 14–18 in Novosibirsk made it possible to study the frequency and trends of elevated levels of BP and AH syndrome in adolescence and to conduct a comparative study of a number of international and domestic criteria.

Key words: arterial hypertension, criteria, prevalence, trends, population, adolescents, AAP 2017, ESH 2016, 4th NHBPEP report

For citation: Denisova DV, Shcherbakova LV. Prevalence and long-term trends of arterial hypertension in adolescents aged 14–18 years in Novosibirsk (1989–2019) according to the new international guidelines for management of high blood pressure in adolescence. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):518–531. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-518-531

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важным и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В крупномасштабных исследованиях взрослого населения показана тесная связь между повышенным уровнем артериального давления (АД) и риском развития ишемической болезни сердца и инсульта [1–3]. Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения многих стран цивилизованного мира, в том числе России (около 40 % среди лиц трудоспособного возраста) [4, 5] диктует необходимость раннего выявления и профилактики этого заболевания. Показано, что у детей с уровнями АД, превышающими 90-й перцентиль распределения, риск развития АГ во взрослом периоде увеличен по сравнению с нормотензивной когортой: это так называемый «тракинг» — прослеживание повышенных уровней АД из детства во взрослую жизнь [6–10]. По данным А. А. Александрова [7], у 69 % мальчиков и 46 % девочек из числа тех, у кого в 13 лет имелась

АГ, по прошествии 22 лет диагноз АГ сохранился. Через 32 года наблюдения той же когорты из числа мужчин, которые в возрасте 12 лет по уровню систолического АД (САД) находились в верхних 20 % (5-й квинтиль) кривой распределения АД, через 32 года почти четверть оставались в том же квинтильном ранге [8]. В Богалузском исследовании (США) 40 % детей с исходным САД и 37 % детей с исходным диастолическим АД (ДАД) выше 80-го перцентеля остались в том же ранге через 15 лет [10].

Оценка уровней АД в подростковом возрасте представляет определенные трудности методологического характера. Использование различных критериев не позволяет сопоставить полученные результаты с мировой литературой, отследить тракинг АД, выявить ранние стадии повышения АД, своевременно проводить профилактическое и медикаментозное вмешательство. К настоящему времени в мировой педиатрической практике разработан ряд руководств, основанных на результатах больших популяционных исследований детей и подростков [11–14]. Однако

применение этих руководств до сих пор не согласовано, особенно в части оценки уровней АД в подростковом возрасте, поскольку дефиниции АГ у подростков с 13 лет и старше различаются.

Учитывая вышеизложенное, **целью** данного исследования явилось изучение распространенности и трендов повышенных уровней АД, включая АГ, среди подростков 14–18 лет г. Новосибирска с помощью основных международных дефиниций для оценки различий и информативности.

Материалы и методы

Методологической основой данного исследования явилось использование стандартных методов и критериев оценки. В одном из районов г. Новосибирска, крупнейшего индустриального центра Сибири, проводились одномоментные популяционные исследования случайных репрезентативных выборок школьников 14–18 лет обоего пола с интервалом 5 лет. Проведено 7 скринингов, последний (7-й) проведен в апреле-мае 2019 года в рамках выполнения бюджетной темы № 122031700094–5 и гранта РФФИ № 19–013–00800. Всего обследовано 4579 подростков (43–46 % мальчиков). На каждом скрининге намечалось обследовать 700 учащихся 8–11-х классов в 10 общеобразовательных школах, выбранных случайным образом из 25 школ района г. Новосибирска. В 1989 году обследовано 656, в 1994 — 629, в 1999 — 626, в 2003 — 667, в 2009 — 742, в 2014 — 647 и в 2019 — 612 человек. Отклик составил 80–85 %. Проведение скринингов согласовывалось с местными органами здравоохранения и образования, на каждый скрининг получено одобрение Локального этического комитета НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. Во время скрининга все дети подписывали информированное согласие на обследование, такое же информированное согласие на обследование ребенка получали от их родителей.

Программа обследования подростков была единой для всех скринингов и включала опрос по стандартной анкете, 2-кратное измерение АД аускультативным методом, антропометрию (рост, масса тела, окружности груди, талии и бедер), биохимическое исследование крови (липидный профиль, глюкоза), изучение фактического питания методом суточного воспроизведения, сбор семейного анамнеза методом почтового опроса родителей (рост, масса тела и АД).

АД у подростков измерялось дважды с интервалом 2–3 минуты (до и после заполнения анкеты), в положении сидя, на правой руке, anerоидным сфигмоманометром. Тоны выслушивались с точностью до 2 мм рт. ст. САД регистрировалось при появлении I тона Короткова (I фаза), ДАД — при исчезновении тонов (V фаза). В анализ включалось

среднее из двух измерений. Распространенность повышенных уровней АД оценивали с помощью международных критериев.

Рост измерялся в положении стоя без верхней одежды и обуви на стандартном ростомере с точностью до 0,5 см. Масса тела измерялась на рычажных медицинских весах с точностью до 0,1 кг и оценивалась по индексу массы тела (ИМТ), рассчитанному по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. Для оценки массы тела у подростков использованы международные критерии International Obesity Task Force [15]: избыточная масса тела определялась при значениях ИМТ, равных или превышающих 85-й перцентиль для каждой возрастно-половой группы, аппроксимированный к значению ИМТ 25 кг/м², применяемому у взрослого населения с 18 лет.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS для Windows 13,5. Проверка нормальности распределения показателей АД, выполненная с помощью метода Колмогорова–Смирнова, показала, что их распределение отличалось от нормального. Оценку различий средних значений количественных показателей проводили с помощью процедуры ANOVA. Для оценки различий использовался непараметрический критерий сравнения двух независимых выборок Манна–Уитни. Сравнение долевых различий проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для множественного сравнения переменных применяли post hoc тесты (LSD, Bonferroni). Для средних значений и процентов рассчитывались доверительные интервалы. Для оценки связей между переменными использовали процедуры парной и частичной корреляции и линейной регрессии. Проверка гипотез проводилась для уровня значимости $p < 0,05$.

Ограничения исследования:

- 1) АД измерялось дважды;
- 2) для измерения АД использовался anerоидный сфигмоманометр;
- 3) АД оценивалось по 1 визиту (одномоментное исследование).

Методологические вопросы популяционной оценки распространенности артериальной гипертензии в подростковом возрасте

К настоящему времени для диагностики повышенного АД и АГ в подростковом возрасте предложено несколько руководств, использующих как перцентильный метод, так и метод фиксированных критериев.

1. Руководство (известное как 4-й доклад) рабочей группы Национального проекта по контролю высокого АД и АГ у детей и подростков (National High Blood Pressure Education Program Working Group

**КРИТЕРИИ НОРМАЛЬНОГО, ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПО 4-МУ ДОКЛАДУ NHVER 2004 (11)**

Категории АД	Процентили САД или ДАД
Нормальное АД	САД и ДАД меньше 90-го перцентиля
Предгипертензия	САД и/или ДАД в пределах 90–95-го перцентилей или превышают 120/80 мм рт. ст.
АГ, I стадия	САД и/или ДАД в пределах 95–99-го перцентилей + 5 мм рт. ст. (на 3 разных визитах)
АГ, II стадия	САД и/или ДАД больше 99-го перцентиля + 5 мм рт. ст. (на 3 разных визитах)

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

on Hypertension Control in Children and Adolescents (NHVER, США)), разработано в 2004 году на основании данных популяционных обследований детского и подросткового населения США [11]. В этом руководстве используется перцентильный метод в виде нормативных таблиц, учитывающих, помимо перцентильного распределения АД, пол, возраст и рост пациентов (табл. 1).

Нормальное АД регистрируется при уровнях САД и ДАД меньше 90-го перцентиля соответствующих номограмм. Предгипертензия — САД и/или ДАД в пределах 90–95-го перцентилей (в эту группу также должны быть включены все подростки с показателями АД $\geq 120/80$ мм рт. ст.). АГ диагностируется при уровнях САД и/или ДАД равных или превышающих 95-й перцентиль на трех разных визитах.

Необходимость повторных измерений АД для диагноза АГ в детском возрасте обусловлена стремлением к минимизации эффекта «белого халата» за счет аккомодации ребенка, а также с учетом математического феномена регрессии к среднему, что определяет более низкие значения АД при повторных измерениях и повторных визитах [11, 16]. Важность нескольких измерений АД для выявления АГ в детском возрасте продемонстрирована в работе J. M. Sorof с коллегами, обследовавших школьников 10–19 лет в Хьюстоне, США [17]. На 1-м скрининге обследовано 5102 человека, выявлено 990 детей с повышенным АД (19%). Из них на 2-м скрининге выявлено 472 подростка с повышенным АД (9,5% от общего числа обследованных). Из них на 3-м скрининге повышенное АД выявлено у 221 ребенка (4,5% от общего числа обследованных). Таким образом, распространенность АГ от 1-го к 3-му скринингу снизилась более чем в 4 раза [17].

Поскольку использование номограмм в популяционных исследованиях на больших выборках

детей весьма затруднительно, авторы 4-го доклада предложили формулу для расчета перцентилей:

1). Используя графики роста CDC (Центр по контролю заболеваний), желательнее последнюю версию, которая доступна в Интернете, преобразуйте рост (ht) в см в Z-score (Z-преобразование) роста; это обозначается Zht.

2). Рассчитайте ожидаемое САД или ДАД (μ) для обследуемого возраста (у лет) и нормированного роста (Zht) в см по формуле:

$$\mu = \alpha + \sum_{j=1}^4 \beta_j (y - 10)^j + \sum_{k=1}^4 \gamma_k (Zht)^k,$$

где μ — ожидаемое САД или ДАД;

$\alpha, \beta_1, \dots, \beta_4$ и $\gamma^1, \dots, \gamma^4$ — значения коэффициентов из регрессионной модели (табл. 2), взятой из 4-го доклада NHVER, 2004 [11];

y — возраст;

Zht — нормированное значение роста (Z-score роста).

3). Преобразуйте наблюдаемое САД или ДАД обследуемого в Z-score (Zад), полученный по формуле: $Z_{ад} = (x - \mu) / \sigma$,

где σ — стандартное отклонение (табл. 2), x — измеренное АД.

4). Чтобы преобразовать Zад в перцентиль (P), вычислите $P = \Phi(Z_{ад}) \times 100\%$, где $\Phi(Z)$ = площадь под стандартным нормальным распределением слева от Z.

Таким образом, если $Z_{ад} = 1,28$, то $\Phi(Z_{ад}) = 0,90$ и перцентиль АД = $0,90 \times 100\% = 90\%$.

При использовании этой формулы можно рассчитывать перцентили в детской популяции без номограмм.

2. Клиническое руководство Американской академии педиатрии по скринингу и ведению детей и подростков с высоким АД (AAP 2017 Clinical

Таблица 2

КОЭФФИЦИЕНТЫ РЕГРЕССИИ ИЗ РЕГРЕССИОННЫХ МОДЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ [11]

Название переменной	Символ	САД		ДАД	
		Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Intercept (константа)	α	102,197	102,010	61,012	60,505
Возраст	β_1	1,824	1,944	0,683	1,013
Возраст – 10	β_2	0,127	0,006	–0,098	0,011
(Возраст – 10) ²	β_3	0,002	–0,008	0,017	0,004
(Возраст – 10) ³	β_4	0,001	–0,001	0,0004	–0,001
Нормированный рост (height, ht)	γ^1	2,731	2,035	1,469	1,166
Zht	γ^2	–0,196	0,025	–0,078	0,127
Zht ²	γ^3	–0,046	–0,018	–0,031	–0,038
Zht ³	γ^4	0,009	0,001	0,009	–0,001
Стандартное отклонение	σ	10,712	10,485	10,603	10,957

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

Таблица 3

КРИТЕРИИ НОРМАЛЬНОГО, ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПО ААР 2017 [12]

Категория АД	Дети до 13 лет	Дети и подростки 13 лет и старше
Нормальное АД	САД и ДАД меньше 90-го процентиля	САД < 120 / ДАД < 80 мм рт. ст.
Повышенное АД	САД и/или ДАД в пределах 90–95-го процентилей или превышают 120/80 мм рт. ст.	САД 120–129 / ДАД < 80 мм рт. ст.
АГ 1-й степени	САД и/или ДАД в пределах 95–99-го процентилей + 5 мм рт. ст. (на 3 разных визитах)	САД 130–139 / ДАД 80–89 мм рт. ст.
АГ 2-й степени	САД и/или ДАД больше 99-го процентиля + 5 мм рт. ст. (на 3 разных визитах)	САД/ДАД ≥ 140/90 мм рт. ст.

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents) [12], в тексте статьи используется аббревиатура ААР 2017. Американская академия педиатрии в 2017 году обновила клинические рекомендации 4-го доклада NHBPEP от 2004 года, основываясь на анализе результатов крупных эпидемиологических исследований и рандомизированных контролируемых исследований по лечению АГ у детей и подростков, проведенных в последние годы. В документе даны новые нормативные таблицы АД у детей, поскольку, если в 4-м докладе для разработки нормативных таблиц использована вся популяция детского и под-

росткового возраста, обследованная в NHANES, то здесь для устранения влияния избыточного веса на АД включены только дети с нормальными значениями ИМТ. В документе заменен термин «предгипертензия» на «повышенное артериальное давление», а также предложена упрощенная классификация АГ для подростков 13 лет и старше (табл. 3), что весьма актуально в контексте данной статьи, рассматривающей тренды повышенных уровней АД у подростков 14–18 лет.

3. Рекомендации Европейского общества по гипертонии 2016 года «Диагностика и лечение повышенного артериального давления у детей и подрост-

ков» (2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents) [13] (в тексте статьи используется аббревиатура ESH 2016). В этих рекомендациях эксперты также предложили оценивать уровни АД у подростков с помощью фиксированных критериев, но с возраста 16 лет и старше, а критерии такие же, как для взрослых (табл. 4).

Детям до 16 лет оценка уровней АД должна проводиться с помощью процентилей, представленных в 4-м докладе NHBPEP 2004, поскольку, по мнению европейских экспертов, американская популяционная выборка детей является наиболее приемлемой для этих целей, а в Европе подобных масштабных обследований детского населения не проводилось.

4. В России в 2020 году экспертами под руководством профессора А. А. Александрова опубликована новая редакция (3 пересмотр) детских Рекомендаций по АГ (Клинические рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков», Москва, 2020), соответствующая положениям и номограммам 4-го доклада NHBPEP 2004 года, но использующая вместо термина «предгипертензия» термин «высокое нормальное давление» [14]. В последней редакции Руководства учтены предложения европейских Рекомендаций ESH 2016: у подростков 16 лет и старше используются единые критерии диагностики нормального (< 130/85 мм рт. ст.), высокого нормального АД и АГ ($\geq 130/85$ мм рт. ст. и $\geq 140/90$ мм рт. ст. соответственно) [13, 14].

В нашем исследовании для оценки распространенности и трендов синдрома АГ у подростков 14–18 лет мы сравнили критерии 4-го доклада 2004 го-

да, ААР 2017, ESH 2016/Российские рекомендации 2020 года.

Результаты

Распространенность и многолетние тренды повышенных уровней артериального давления у подростков 14–18 лет г. Новосибирска

Используя предложенные американскими, европейскими и российскими экспертами критерии оценки уровней АД, мы рассчитали распространенность повышенного АД и АГ среди подростков 14–18 лет по процентильному методу (4-й доклад 2004), методу фиксированных критериев (ААР 2017) и методу сочетания процентилей (до 16 лет) и фиксированных критериев (с 16 лет) (ESH 2016), данные представлены в таблице 5.

Следует уточнить, что в контексте данной статьи речь идет о синдроме АГ у подростков, так как здесь анализируется одномоментный популяционный срез показателей АД, а диагноз АГ, повторимся, правомочен лишь в случае регистрации высоких уровней АД на трех визитах.

Сравнительная характеристика распространенности нормального АД, предгипертензии/высокого нормального АД/повышенного АД и синдрома АГ у подростков г. Новосибирска по критериям 4-го доклада 2004 года, ААР 2017 и ESH 2016 представлена на рисунке 1.

Частота предгипертензии по критериям 4-го доклада составила 40,3 % среди мальчиков и 26,4 % среди девочек ($P < 0,05$), частота повышенного АД по критериям ААР 2017–20,4 % и 12,5 % у мальчиков и девочек соответственно ($P < 0,05$), частота высокого нормального АД 24,6 % и 13,5 % ($P < 0,05$) — по критериям ESH 2016. При этом частота

Таблица 4

КРИТЕРИИ НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ESH 2016) [13]

Категории АД	Дети до 15 лет Процентили САД и/или ДАД	16 лет и старше Значения САД и/или ДАД (мм рт. ст.)
Нормальное АД	< 90-го процентиля	< 130/85
Высокое нормальное АД	≥ 90 -го < 95-го процентиля	130–139/85–89
АГ	≥ 95 -го процентиля	$\geq 140/90$
АГ 1-й степени	От 95-го процентиля до 99-го процентиля + 5 мм рт. ст.	140–159/90–99
АГ 2-й степени	> 99-го процентиля + 5 мм рт. ст.	160–179/100–109

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 5
ТРИДЦАТИЛЕТНИЕ ТРЕНДЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СИНДРОМА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У ПОДРОСТКОВ Г. НОВОСИБИРСКА ПО КРИТЕРИЯМ 4-ГО ДОКЛАДА НВРЕР 2004, ААР 2017 И ESH 2016, %, 95 % доверительный интервал [I–II]

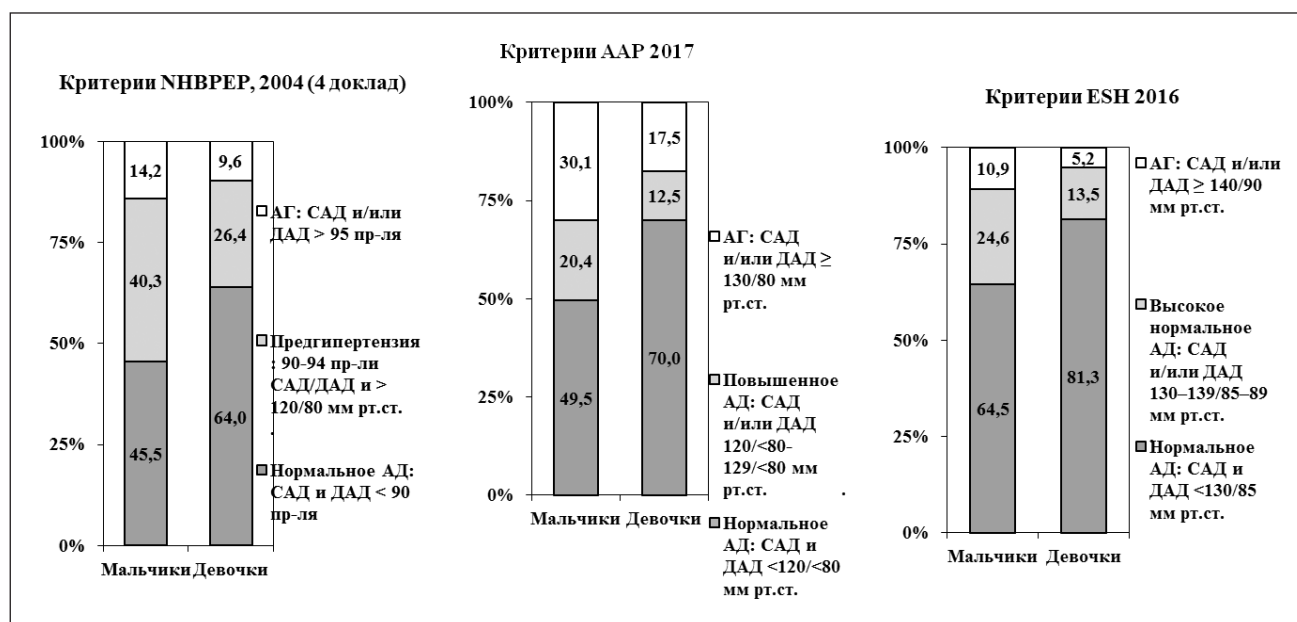
Годы обследо- ваний	Категории АД / Критерии оценки									
	Число обследо- ванных	ННВРЕР 2004 (4-й доклад)			ААР 2017			ESH 2016/Россия 2020		
		Нормальное АД	Предгипер- тензия	АГ	Нормаль- ное АД	Повышен- ное АД	АГ (I + II ст.)	Нормаль- ное АД	Высокое нормаль- ное АД	АГ (I + II ст.)
Мальчики										
1989	314	29,9 24,8; 35,0	45,9 40,3; 51,4	24,2 19,4; 29,0	30,9 25,8; 36,0	26,8 21,8; 31,7	42,3 36,9; 47,8	51,6 46,0; 57,2	31,5 26,4; 36,7	16,9 12,7; 21,0
1994	319	55,5 50,0; 61,0	36,4 31,1; 41,7	8,2 5,1; 11,2	56,7 51,3; 62,2	16,9 12,5; 20,7	26,6 21,8; 31,5	66,5 61,2; 71,7	26,0 21,2; 30,9	7,5 4,6; 10,4
1999	278	39,2 33,4; 45,0	47,5 41,6; 53,4	13,3 9,3; 17,3	39,2 33,4; 45,0	28,4 23,1; 33,8	32,4 26,8; 37,9	62,9 57,2; 68,7	26,6 21,4; 31,8	10,4 6,8; 14,0
2003	301	56,1 50,5; 61,8	30,2 25,0; 35,5	13,6 9,7; 17,5	57,8 52,2; 63,4	17,6 13,3; 21,9	24,6 19,7; 29,5	64,8 59,4; 70,2	23,9 19,1; 28,8	11,3 7,7; 14,9
2009	316	43,0 37,5; 48,5	42,1 36,6; 47,6	14,9 10,9; 18,8	43,4 37,9; 48,8	22,8 18,1; 27,4	33,9 28,6; 39,1	58,9 53,4; 64,3	28,2 23,2; 33,2	13,0 9,2; 16,7
2014	296	71,3 66,1; 76,5	25,7 20,7; 30,7	3,0 1,1; 5,0	73,0 67,9; 78,1	10,1 6,7; 13,6	16,9 12,6; 21,2	86,1 82,2; 90,1	10,8 7,3; 14,4	4,1 1,1; 5,0
2019	252	43,3 37,1; 49,4	40,1 34,0; 46,2	16,7 12,0; 21,3	45,2 39,1; 51,4	20,6 15,6; 25,7	34,1 28,2; 40,0	61,5 55,5; 67,6	23,8 18,5; 29,1	14,7 10,3; 19,1
Всего	2076	48,4 46,3; 50,6	38,2 36,1; 40,3	13,4 11,9; 14,9	49,5 47,4; 51,7	20,4 18,6; 22,1	30,1 28,1; 32,1	64,5 62,5; 66,6	24,5 22,7; 26,4	10,9 9,6; 12,2

Продолжение таблицы 5

Годы обследований	Категории АД / Критерии оценки									
	Число обследованных	ННВРЕР 2004 (4-й доклад)			ААР 2017			ESH 2016/Россия 2020		
		Нормальное АД	Предгипертензия	АГ	Нормальное АД	Повышенное АД	АГ (I + II ст.)	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	АГ (I + II ст.)
Девочки										
1989	341	52,8 47,5;58,1	27,6 22,8; 32,3	19,6 15,4; 23,9	53,1 47,8; 58,4	22,0 17,6; 26,4	24,9 20,3; 29,5	74,2 69,5; 78,9	15,0 11,1; 18,8	10,9 7,5; 14,2
1994	301	74,4 69,5; 79,4	22,3 17,5; 27,0	3,3 1,3; 5,4	75,4 70,5; 80,3	6,3 3,5; 9,1	18,2 13,9; 22,7	84,4 80,3; 88,5	12,6 8,9; 16,4	3,0 1,1; 4,9
1999	346	59,5 54,3; 64,7	32,1 27,1; 37,0	8,4 5,4; 11,3	60,7 55,5; 65,9	17,3 13,3; 21,4	22,0 17,6; 26,3	76,3 71,8; 80,8	19,1 14,9; 23,2	4,6 2,4; 6,8
2003	366	70,2 65,5; 74,9	23,2 18,9; 27,6	6,6 4,0; 9,1	71,0 66,4; 75,7	15,3 11,6; 19,0	13,7 10,1; 17,2	79,8 75,6; 83,9	14,2 10,6; 17,8	6,0 3,6; 8,5
2009	423	65,7 61,2; 70,3	23,2 19,1; 27,2	11,1 8,1; 14,1	66,2 61,7; 70,7	10,9 7,9; 13,9	23,0 18,9; 27,0	77,3 73,3; 81,3	15,1 11,7; 18,6	7,6 5,0; 10,1
2014	350	88,6 85,2; 91,9	10,9 7,6; 14,1	0,6 0; 1,4	88,9 85,5; 92,2	3,1 1,3; 5,0	8,0 5,1; 10,9	92,6 89,8; 95,3	6,9 4,2; 9,5	1,6 0; 1,4
2019	359	74,7 70,1; 79,2	18,9 14,9; 23,0	6,4 3,9; 9,0	75,5 71,1; 80,0	12,3 8,8; 15,7	12,3 8,8; 15,7	85,5 81,9; 89,2	11,1 7,9; 14,4	3,3 1,5; 5,2
Всего	2486	69,3 67,5; 71,1	22,6 20,9; 24,2	8,1 7,1; 9,2	70,0 68,2; 71,8	12,5 11,2; 13,8	17,5 16,0; 19,0	81,3 79,8; 82,8	13,5 12,1; 14,8	5,2 4,4; 6,1
Итого	4562	59,7	29,7	10,5	60,6	16,1	23,3	73,5	18,5	7,8

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ННВРЕР — National High Blood Pressure Education Program; ААР — American Academy of Pediatrics; ESH — European Society of Hypertension.

Рисунок 1. Сравнительная характеристика распространенности нормального артериального давления, предгипертензии/повышенного артериального давления/высокого нормального артериального давления и синдрома артериальной гипертензии у подростков 14–18 лет г. Новосибирска по критериям 4-го доклада NHVER 2004, AAR 2017 и ESH 2016 [11–13]



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление.

синдрома АГ по критериям AAR 2017 оказалась значительно выше, чем при использовании дефиниций 4-го доклада и ESH 2016 (рис. 1). Таким образом, критерии 4-го доклада оказались наиболее чувствительными в плане выявления предгипертензии в подростковом возрасте, а критерии AAR 2017 — для выявления АГ.

Многолетние тренды распространенности синдрома АГ по вышеуказанным критериям представлены в таблице 5 и на рисунке 2.

В целом по критериям 3 разных руководств наблюдается однонаправленная динамика АГ у подростков г. Новосибирска за 30-летний период, без выраженного тренда к снижению или увеличению. При этом частота АГ по критериям AAR 2017 оказалась в 2–3 раза выше, чем при использовании процентилей (4-й доклад) или смешанных (процентили + фиксированные отрезные точки) европейских критериев (ESH 2016), которые довольно близки между собой по цифрам. Нам представляется, что использование в последних российских рекомендациях (2020) критериев ESH 2016 вполне оправдано и более адекватно для оценки АД у подростков как в популяционных исследованиях, так и в клинической практике [14].

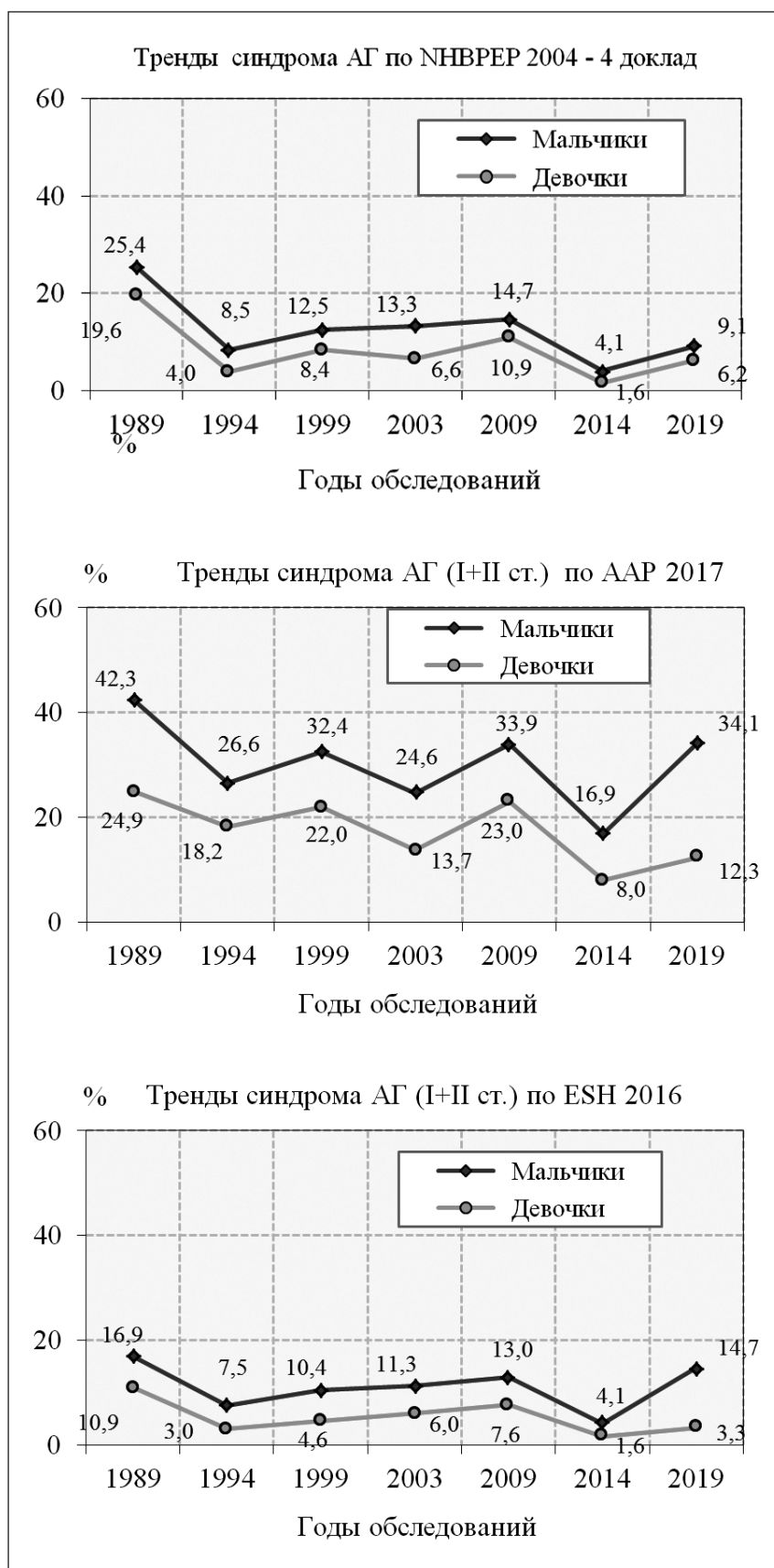
На всех скринингах распространенность как предгипертензии, так и АГ у мальчиков была достоверно выше по сравнению с девочками (табл. 5).

Таким образом, использование различных международных критериев оценки АД позволило выявить различия в распространенности повышенного АД и синдрома АГ среди подростков 14–18 лет г. Новосибирска в зависимости от предлагаемых дефиниций.

Обсуждение

Полученные нами результаты о различающихся цифрах распространенности АГ в подростковом возрасте при использовании разных руководств (AAR 2017, ESH 2016, 4-й доклад 2004) нашли подтверждение у китайских коллег, сравнивших эти 3 руководства в Национальном когортном исследовании (4276 детей и подростков). Они указывают, что их результаты подтверждают более высокую распространенность гипертонии у детей с использованием рекомендаций AAR 2017 (8,3 %), чем при использовании рекомендаций ESH 2016 (5,0 %) и 4-го доклада (5,0 %), и делают вывод, что рекомендации по ведению детей с АГ следует выбирать и использовать с осторожностью [18]. Вместе с тем авторы этого исследования сравнили данные по распространенности АГ не только по результатам 3 разных визитов, но и по 1 визиту, как и в нашем случае. Цифры распространенности АГ у китайских детей и подростков 10–17 лет, полученные на одном визите, оказались сопоставимы с нашими данными (Китай:

Рисунок 2. Тридцатилетние тренды распространенности синдрома артериальной гипертензии у подростков г. Новосибирска по критериям 4-го доклада NHVER 2004, ААР 2017 и ESH 2016 [11–13]



Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

AAP 2017—21,0%, ESH 2016—9,4%, 4-й доклад — 10,4%; Россия, Новосибирск: 23,3%, 7,8%, 10,5% соответственно).

На корейской популяции (Корейский аналог NHANES — KNHANES 2016–2018 годов, 1858 детей и подростков 10–17 лет) также была проанализирована распространенность АГ по дефинициям 2 последних руководств: AAP 2017 и ESH 2016 [19]. Более высокая частота АГ была выявлена по критериям AAP 2017: повышенное АД — 8,9%, АГ — 9,4%, тогда как по критериям ESH 2016 — 4,1% и 6,5% соответственно. Более высокие цифры распространенности АГ по AAP 2017 обусловлены более мягкими отрезными точками по сравнению с ESH 2016, где с 16 лет рекомендованы взрослые критерии АГ. У детей, нормотензивных по критериям ESH 2016, но имеющих повышенные уровни АД по AAP 2017, был более высокий уровень кардиометаболических факторов риска, следовательно, по мнению авторов, критерии AAP 2017 позволяют проводить более раннюю диагностику и лечение кардиометаболических нарушений. Низкие цифры распространенности повышенных уровней АД в представленном исследовании авторы объясняют традиционно более низкой распространенностью АГ в Корее по сравнению с остальным миром [19]. В проведенном систематическом обзоре и метаанализе данных мировой литературы P. Song с соавторами [20] указывают, что распространенность АГ среди детей и подростков во всем мире увеличилась с 2000 по 2015 годы на 75–78%: с 1,26% (95% CI, 0,79–1,84%) в 1990-х годах до 6,02% (95% CI, 4,38–7,91%) в 2010–2014 годах. Следует отметить, что в этот анализ были включены только исследования с диагнозом АГ на 3 разных визитах и использованы критерии только 4-го доклада NHBPEP 2004 года. Общая распространенность АГ составила 4,1% (95% CI, 3,29–4,78%), предгипертензии — 9,7% (95% CI, 7,26–12,38%). При анализе факторов, влияющих на данные по АГ, авторы выявили статистически значимые различия между исследованиями, использующими разные виды приборов для измерения АД: более высокие цифры АГ получены при использовании anerоидного сфигмоманометра (7,2%), затем ртутного (4,6%) и осциллометрического (2,9%). Одним из важных влияющих на АГ факторов было ожирение (15,3% у детей с избыточным весом против 1,9% у детей с нормальным весом) [20].

По данным NHANES (США), представленным S. T. Hardy с соавторами в 2021 году, тренды распространенности АГ среди подростков 13–17 лет (стандартизованные по возрасту) по критериям AAP 2017 продемонстрировали снижение: 6,6% в 1999–2002 годах, затем снизились до 2,5% в 2011–2014 го-

дах и вновь выросли до 3,7% в 2015–2018 годах, но при этом были значительно ниже исходного уровня [21]. Авторы объясняют это явление широкомасштабными профилактическими мероприятиями, проводимыми в течение изучаемого периода с 2002 по 2018 годы (повышение физической активности среди населения, в том числе и молодежи, более сбалансированное здоровое питание). Рандомизированное клиническое исследование показало, что 6-месячное использование диеты «Стоп-Гипертензия» снизило систолическое АД на 2,7 мм рт. ст. по сравнению с обычным лечением [22]. Авторы выражают надежду, что долгосрочное изменение образа жизни на популяционном уровне снизит траекторию высоких уровней АД из детства во взрослую жизнь. T. Brady с соавторами [23] указывают, что более мягкие критерии АГ, рекомендованные AAP 2017, позволяют активнее выявлять детей и подростков с повышенными уровнями АД для выявления и снижения у них кардиометаболического риска.

Наши данные о распространенности АГ среди подростков г. Новосибирска с использованием разных критериев не сопоставимы с данными, приведенными в указанных выше исследованиях (23,3% против 3,7% в США, 9,4% в Южной Корее, а также общемировых данных из обзора и метаанализа P. Song с соавторами — 4,0%), использовавших результаты измерения АД на 3 отдельных визитах, однако вполне сопоставимы с данными из Китая, основанными на 1 визите.

Заключение

Многолетние популяционные исследования выборки подростков 14–18 лет в г. Новосибирске позволили изучить частоту и тренды повышенных уровней АД и синдрома АГ в подростковом возрасте. Для оценки уровней АД проведено сравнительное изучение критериев 4-го доклада NHBPEP 2004 года, Американской академии по педиатрии — AAP 2017, Европейского общества по гипертензии — ESH 2016 и Российских рекомендаций 2020 года. Частота предгипертензии по критериям 4-го доклада составила 40,3% среди мальчиков и 26,4% среди девочек ($P < 0,05$), частота повышенного АД по критериям AAP 2017—20,4% и 12,5% у мальчиков и девочек соответственно ($P < 0,05$), частота высокого нормального АД 24,6% и 13,5% ($P < 0,05$) — по критериям ESH 2016. При этом частота синдрома АГ по критериям AAP 2017 оказалась значительно выше, чем при использовании дефиниций 4-го доклада и ESH 2016. Таким образом, критерии 4-го доклада оказались наиболее чувствительными в плане выявления предгипертензии в подростковом возрасте, а критерии AAP 2017 — для выявления АГ.

Полученные результаты основывались на 1 визите (одномоментное исследование), тогда как во всех представленных руководствах диагноз АГ в детском и подростковом возрасте правомочен после 3 разных визитов, поэтому цифры распространенности АГ в г. Новосибирске оказались значительно выше, чем в других исследованиях. Вместе с тем наши результаты оказались вполне сопоставимы с данными из Китая, основанными на 1 визите.

Тридцатилетние тренды АГ у подростков г. Новосибирска по критериям 3 разных руководств демонстрируют однонаправленную динамику АГ без выраженного тренда к снижению или увеличению (за исключением периода с 1989 по 1994 год). При этом частота АГ по критериям ААР 2017 оказалась в 2–3 раза выше, чем при использовании процентилей (4-й доклад) или смешанных (процентили + фиксированные отрезные точки) европейских критериев (ESH 2016).

Таким образом, по нашему мнению, использование в последних Российских рекомендациях (2020) критериев ESH 2016 вполне оправдано и более адекватно для оценки АД у подростков как в популяционных исследованиях, так и в клинической практике.

Финансирование / Financing

Работа выполнена в рамках государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094–5 и гранта РФФИ № 19–013–00800 (2019–2021). / The work was carried out within the framework of the state task “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, Reg. No. 122031700094–5 and RFBR grant No. 19–013–00800 (2019–2021).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and

stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603 [PubMed].

2. Чазова И. Е., Жернакова Ю. Е. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16:6–31 [Chazova IE, Zhernakova Yu E. Clinical recommendations. Diagnosis, treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii* = Systemic Hypertension. 2019;16:6–31. In Russian].

3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):1–98.

4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

5. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Тимофеева Т. Н., Иванов В. М., Капустина А. В., Деев А. Д. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2006;4:45–50 [Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, Timofeeva TN, Ivanov VM, Kapustina AV, Deev AD. Arterial hypertension: prevalence, awareness, intake of antihypertensive drugs and treatment efficacy among the population of the Russian Federation. *Russ J Cardiol*. 2006;4:45–50. In Russian].

6. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and metaregression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171–3180. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366

7. Александров А. А., Розанов В. Б., Пугоева Х. С. Результаты 22-летнего проспективного наблюдения за детьми с нормальным и повышенным артериальным давлением. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2003;5:16–23 [Aleksandrov AA, Rozanov VB, Pugoeva Kh S. Results of a 22-year prospective follow-up of children with normal and high blood pressure. *Prev Dis Health*. 2003;5:16–23. In Russian].

8. Александров А. А., Розанов В. Б., Пугоева Х. С., Иванова Е. И. Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):12–18. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-12-18 [Aleksandrov AA, Rozanov VB, Pugoeva KhS, Ivanova EI. Prognostic value of high blood pressure in children and adolescents (32-year prospective follow-up). *Cardiovasc Ther Prev*. 2018;17(4):12–18. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-12-18. In Russian].

9. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S et al. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2015;66(6):1108–1115. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05831

10. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson G. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995;8(7):657–665.

11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents: national high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555–576.

12. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and

adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. doi:10.1542/peds.2017–1904

13. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European society of hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039

14. Александров А. А., Кисляк О. А., Леонтьева И. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020;17(2):7–35. doi:10.26442/2075082X.2020.2.200126 [Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Syst Hypertens*. 2020;17(2):7–35. doi:10.26442/2075082X.2020.2.200126. In Russian].

15. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240–1243.

16. Sun J, Steffen LM, Ma C, Liang Y, Xi B. Definition of pediatric hypertension: are blood pressure measurements on three separate occasions necessary? *Hypertens Res*. 2017;40(5):496–503. doi:10.1038/hr.2016.179

17. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):475–482.

18. Fan H, Zhang X. Difference in hypertension prevalence applying three childhood hypertension management guidelines in a national cohort study. *J Hum Hypertens*. 2020;35(11):1038–1045. doi:10.1038/s41371–020–00447–7

19. Kim JY, Cho H, Kim JH. Difference in the prevalence of elevated blood pressure and hypertension by references in Korean children and adolescents. *Front Med*. 2022;9:793771. doi:10.3389/fmed.2022.793771

20. Song P, Zhang Ya, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K et al. Global prevalence of hypertension in children. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1154–1163. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.3310

21. Hardy ST, Sakhuja S, Jaeger BC, Urbina EM, Suglia SF, Feig DI et al. Trends in blood pressure and hypertension among US children and adolescents, 1999–2018. *JAMA Network Open*. 2021;4(4):e213917. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3917

22. Couch SC, Saelens BE, Khoury PR, Dart KB, Hinn K, Mitsnefes MM et al. Dietary approaches to stop hypertension dietary intervention improves blood pressure and vascular health in youth with elevated blood pressure. *Hypertension*. 2021;77(1):241–251. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16156

23. Brady TM, Stefani-Glücksberg A, Simonetti GD. Management of high blood pressure in children: similarities and differences between US and European guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):405–412. doi:10.1007/s00467–018–3946-y

Информация об авторах

Денисова Диана Вахтанговна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИ ТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000–0002–2470–2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com;

Щербакowa Лилия Владимировна — старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ ТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000–0001–9270–9188, e-mail: 9584792@mail.ru.

Author information

Diana V. Denisova, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Preventive Medicine of the RIIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000–0002–2470–2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com;

Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases of the RIIPM — branch of ICG SB RAS, ORCID: 0000–0001–9270–9188, e-mail: 9584792@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.124.2:616.12-007.61

Прогностическое значение геометрических вариантов гипертрофии левого желудочка в 12-летнем когортном исследовании

А. Н. Рябиков, С. Г. Шахматов, Е. В. Маздорова,
В. П. Гусева, Г. И. Симонова, В. В. Гафаров,
Е. Г. Веревкин, С. К. Малютин

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Рябиков Андрей Николаевич,
НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ
«ФИЦ ИЦиГ СО РАН»,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1,
г. Новосибирск, Россия, 630089.
Тел.: +7 (383) 264–25–16.
E-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

Статья поступила в редакцию
02.07.22 и принята к печати 05.09.22.

Резюме

Вклад гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности надежно установлен, но прогностическая роль структурных паттернов ГЛЖ в популяции неоднозначна. **Цель работы** — изучение прогностического значения геометрических вариантов ГЛЖ в 12-летнем когортном исследовании. **Материалы и методы.** Дизайн исследования — кросс-секционное и когортное исследование на материале серии ультразвуковых исследований сердца (эхокардиография (ЭхоКГ)) в общей популяции г. Новосибирска. В когортный анализ включено 2006 мужчин и женщин 25–64 лет. Анализ проведен для ГЛЖ (по критерию увеличенного индекса массы миокарда (ИММ)) и геометрических вариантов ГЛЖ. Средний период наблюдения составил 12,2 лет ($SD = 3,2$), зарегистрировано 220 конечных точек (90 смертей от ССЗ). Риск новых фатальных и нефатальных ССЗ и смерти оценивали в Сох-регрессионном анализе. **Результаты.** В изученной выборке распространенность ГЛЖ по данным ЭхоКГ составила 22,8% (у мужчин ниже, чем у женщин, $p < 0,001$). Популяционно-специфические критерии увеличения ИММ составили 124 г/м² (мужчины) и 100 г/м² (женщины). ГЛЖ независимо увеличивала 12-летний риск инфаркта миокарда (ИМ) в 1,8 раз, фатального ИМ — в 2 раза, фатальных ССЗ — в 1,8 раз и смерти от всех причин — в 1,6 раз. Наиболее неблагоприятный прогноз имели концентрическая и диспропорционально-септальная формы ГЛЖ (ДС ГЛЖ); 40–80% эксцесс-риска ССЗ и смерти при этих вариантах объяснялись вкладом массы миокарда, но вклад ДС ГЛЖ сохранялся независимо от массы миокарда левого желудочка. Паттерн сегментарной ГЛЖ (на основе дополнительного 2D-измерения наиболее толстого сегмента) увеличивал риск ССЗ и смерти в 1,9–2,5 раза у мужчин. **Заключение.** В популяционной выборке 25–64 лет (г. Новосибирск) ГЛЖ независимо от других факторов увеличивает 12-летний риск ИМ, фатальных ССЗ и смерти от всех причин в 1,6–2 раза. Среди геометрических типов ГЛЖ наиболее неблагоприятное прогностическое значение имеют концентрическая и ДС ГЛЖ; вклад ДС ГЛЖ в риск смерти от ССЗ сохраняется независимо от массы миокарда. Учет паттерна сегментарной ГЛЖ на основе 2D-измерений при ЭхоКГ повышает риск ССЗ и смерти до 2–2,5 раз. Уровни риска ССЗ и смертности в зависимости от паттернов ГЛЖ определяют ряд фокусов вмешательства для профилактики кардиоваскулярных осложнений и смертности.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, геометрические варианты, эхокардиография, риск сердечно-сосудистых заболеваний, когортное исследование, популяция

Для цитирования: Рябиков А. Н., Шахматов С. Г., Маздорова Е. В., Гусева В. П., Симонова Г. И., Гафаров В. В., Веревкин Е. Г., Мalyutina С. К. Прогностическое значение геометрических вариантов гипертрофии левого желудочка в 12-летнем когортном исследовании. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):532–545. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-532-545

Prognostic significance of geometric patterns of left ventricular hypertrophy in a 12-year cohort study

A. N. Ryabikov, S. G. Shakhmatov, E. V. Mazdorova, V. P. Guseva, G. I. Simonova, V. V. Gafarov, E. G. Verevkin, S. K. Malyutina
Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:
Andrey N. Ryabikov,
RIIPM — Branch of the FGBNU
“FITZ IC&G SB RAS”,
175/1 B. Bogatkova street,
Novosibirsk, 630089 Russia.
Phone: +7 (383) 264–25–16.
E-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

Received 02 July 2022;
accepted 05 September 2022.

Abstract

Objective. The contribution of left ventricular hypertrophy (LVH) to the risk of cardiovascular disease (CVD) and mortality is well established but the prognostic role of structural LVH patterns in the population is ambiguous. The aim of the work — to study the prognostic value of geometric variants of LVH in a 12-year cohort study. **Design and methods.** The study design — cross-sectional and cohort studies — based on the material from a series of echocardiographic examinations (Echo) in general population samples in Novosibirsk city. The cohort analysis included 2006 men and women 25–64 years old with special concerns about LVH (according to the criterion of increased myocardial mass index (IMM)) and for geometric variants of LVH. The mean follow-up period was of 12,2 years (SD = 3,2) and 220 endpoints (90 CVD deaths) were registered. The risk of incident fatal and nonfatal CVD and death was assessed by Cox regression analysis. **Results.** In the studied sample, the prevalence of LVH was of 22,8% (lower in men than in women, $p < 0,001$). Population-specific criteria for increased IMM were 124 g/m² (men) and 100 g/m² (women). LVH independently increased the 12-year risk of myocardial infarction (MI) by 1,8 times, fatal MI — by 2 times, fatal CVD — by 1,8 times and all-cause mortality — by 1,6 times. Concentric and disproportional septal forms of LVH (DS LVH) had the most unfavorable prognosis; 40–80% of the excess-risk of CVD and death in these variants was explained by myocardial mass, but the impact of DS LVH was maintained independently of left ventricle myocardial mass. The pattern of segmental LVH (based on additional 2D measurement of the thickest segment) increased the risk of CVD and mortality by 1,9–2,5 times in men. **Conclusions.** In a population sample aged 25–64 years (Novosibirsk), LVH independently increased the 12-year risk of MI, fatal CVD and death from all causes by 1,6–2 times. Among the geometric types of LVH, concentric and DS LVH had the most unfavorable prognostic value; the impact of DS LVH to the risk of fatal CVD remained significant independently of myocardial mass. The pattern of segmental LVH based on additional 2D Echo measurements, increased the risk of CVD and death by 2–2,5 times. CVD risk and mortality levels depending on the LVH patterns suggest a number of preventive measures against cardiovascular complications and mortality.

Key words: left ventricular hypertrophy, geometric variants, echocardiography, risk of cardiovascular diseases, cohort study, population

For citation: Ryabikov AN, Shakhmatov SG, Mazdorova EV, Guseva VP, Simonova GI, Gafarov VV, Verevkin EG, Malyutina SK. Prognostic significance of geometric patterns of left ventricular hypertrophy in a 12-year cohort study. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(5):532–545. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-532-545

Введение

Глобальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) и органного поражения на фоне АГ связана с ее высокой распространенностью и серьезным прогностическим значением [1, 2]. По данным 2015 года, около 1,13 миллиарда людей в мире страдают АГ [3], что приводит ежегодно к 10 миллионам смертей от ее осложнений [4]. В проспективных наблюдательных и интервенционных исследованиях убедительно доказаны ассоциации повышенного артериального давления (АД) с риском основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), почечных осложнений и кардиоваскулярной смерти [5–7].

Одним из органов-мишеней при АГ является миокард. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) как следствие поражения миокарда, в свою очередь, независимо ассоциируется с повышением риска ССЗ и смертности [8–10]. Гипертрофированный миокард подвержен фиброзу и ишемическому повреждению, что определяет развитие таких осложнений, как нарушение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ХСН, ИМ, МИ, желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть [8, 11, 12]. Прогностическое значение гипертрофии миокарда в отношении риска ССЗ надежно установлено, однако недостаточно изучены вопросы прогностического значения структурных вариантов ГЛЖ. Данные по вкладу геометрии ЛЖ в риск кардиоваскулярных исходов на популяционном уровне в России системно не представлены.

Целью настоящей работы явилось изучение прогностического значения геометрических вариантов ГЛЖ в 12-летнем когортном исследовании.

Материалы и методы

Серия ультразвуковых исследований сердца проведена на материале репрезентативных выборок из неорганизованной популяции г. Новосибирска, обследованных в рамках выполнения проекта ВОЗ MONICA и международного проекта по генетике АГ EROGH. Дизайн исследования включал кросс-секционное и когортное исследования. В когорт-

ный анализ включено 2006 мужчин и женщин от 25 до 64 лет.

Допплер-эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на сканере Vivid 7 Dimension (GE HealthCare, Norway) фазированным секторным датчиком 1,7/3,5 МГц. Анализ данных выполнен в режиме offline одним специалистом. Оценку воспроизводимости проводили в подгруппах путем двукратных измерений основным оператором ($n = 30$) и сопоставлении измерений оператор/супервайзер ($n = 36$) в «слепом» подходе. Коэффициенты интра- и межоператорской воспроизводимости измерений по Bland-Altman для массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) составили 2,0–2,7 % и 4,4–5,5 % соответственно. Показатели высокой межоператорской воспроизводимости ЭхоКГ-измерений позволяют объединять данные для анализа.

ЭхоКГ проводили в *B*-, *B*-наведенном *M*-режиме и доплеровских режимах. Измерения производили в *M*-режиме в парастернальной позиции датчика в соответствии с рекомендациями ASE/ESC 2005, 2015 [13, 14]. Оценивали конечно-диастолические и конечно-систолические размеры полостей желудочков, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, максимальный поперечный размер левого предсердия и диаметр корня аорты. Учитывали среднее из трех значений кардиометрии. Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ вычисляли по формулам Teichholz и кубической формуле. Оценивали показатели диастолической и систолической функции ЛЖ общепринятыми методами. На основе диастолических размеров рассчитывали ММ ЛЖ по рекомендациям ASE с использованием кубической формулы при вычислении объемов (Trois, 1972):

$MM_{ASE-Cube} = 1,04 \times [(МЖП + КДД + ЗС)^3 - КДД^3]$, где КДД — конечно-диастолический внутренний диаметр ЛЖ, МЖП и ЗС — толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу, 1,04 — удельный вес миокарда.

Во избежание систематической переоценки массы миокарда, вычисленной по ASE, использовали анатомически валидизированную формулу Devereux [15]:

$MM (г) = 0,80 \times MM_{ASE-Cube} + 0,6$, где $MM_{ASE-Cube}$ — ММ ЛЖ, рассчитанная по рекомендациям ASE с использованием кубической формулы при вычислении объемов.

Для количественной характеристики ГЛЖ с учетом антропометрических особенностей рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) путем деления массы миокарда на площадь поверхности тела (ППТ) обследуемого. Площадь поверхности тела вычисляли по формуле Дюбуа:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{масса тела}^{0,425}(\text{кг}) \times \text{рост}^{0,725}(\text{см})$$

Референсные критерии ИММ определяли в группе «условно здоровых» лиц. При формировании референсной группы исключали явные ССЗ и сердечно-легочные заболевания (документированные, ИБС по эпидемиологическим критериям, АГ); ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²); рубцовые изменения миокарда, пороки и гемодинамически значимые аномалии сердца (по доплер-ЭхоКГ).

Популяционные скрининги проводились стандартными эпидемиологическими методами исследования ССЗ и факторов риска: измерение АД, антропометрия, социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя, уровне физической активности (ФА), оценка липидного профиля (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду.

Методики базового обследования были стандартизованы и соответствовали требованиям протоколов проектов. Измерение АД проводили ртутным сфигмоманометром с точностью до 2 мм рт. ст. на правой руке, использовали среднее из двух измерений (в семейно-популяционном исследовании EROGN — на недоминантной руке; среднее из 5 измерений). Выясняли историю АГ и приема гипотензивных препаратов. Наличие АГ устанавливали при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [6] и/или приеме гипотензивных препаратов в течение 2 предшествующих недель.

ИМТ вычисляли по формуле: ИМТ (кг/м²) = вес (кг) / рост² (м²). Регулярным курильщиком считали обследуемого, выкуривающего хотя бы одну сигарету в день. Для анализа на объединенных массивах в оценке потребления алкоголя делали перерасчет на среднее потребление алкоголя в день в граммах этанола. Уровень ФА характеризовали категориально (отсутствие, легкая, средняя, интенсивная ФА) и оценивали показатели энерготрат с помощью принятых таблиц (McArdle, 1991). Для объединенных фрагментов анализа энерготраты в ккал/день приводили к единой размерности в МЕТ-мин/нед (с учетом веса тела). Использовали эпидемиологические критерии ИБС на основе кодирования ЭКГ-изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и доку-

ментированного инфаркта миокарда в анамнезе. Использовали документированные данные о ССЗ.

Кровь брали путем венепункции после 12-часового голодания. Сыворотку хранили в низкотемпературной камере (–70 °С) до выполнения анализов (1–3 месяца). Концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛПВП и глюкозы определяли энзиматическим методом, уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Fridewald. Исследования выполняли на автоанализаторе Labsystem (Finland) в лаборатории биохимии НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦГ СО РАН».

В когорту наблюдения для изучаемых феноменов были включены все участники, прошедшие ультразвуковое исследование. Размер когортной ультразвуковой выборки в целом составил 2006 человек — 1161 мужчина и 845 женщин. Для настоящего анализа использован период когортного наблюдения в среднем 12,2 года (10–16 лет) в отношении ГЛЖ. Кодировку конечных точек осуществляли по МКБ-10:

- 1) ИМ (код I21–I23);
- 2) фатальный ИМ (I21–I23);
- 3) МИ (I60–I66);
- 4) фатальный МИ (I60–I66);
- 5) смертельные случаи ССЗ (I00–I99);
- 6) смертельные случаи от всех причин.

Острый ИМ и МИ определяли по данным регистров острого ИМ и МИ. Сбор информации о смертности проводили по данным регистра общей смертности.

Статистический анализ проводили на основе пакета SPSS, v. 13.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики. При распределении, отличном от нормального, проводили трансформацию переменных (натуральное логарифмирование). Когортный анализ проводили на основе функции пропорционального риска Сох-регрессии в одно-вариантных и мультивариантных моделях; в число независимых переменных были включены потенциально связанные ковариаты (возраст, АД, ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ИМТ, курение, характеристики потребления алкоголя, ФА). Для геометрических типов ГЛЖ также тестировали мультивариантную модель с включением в ковариаты ММ ЛЖ. Использовали двусторонние тесты, статистическая достоверность констатировалась при минимальном уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Структурные характеристики миокарда в зависимости от пола и возраста

Характер распределения и средние значения кардиометрии и массы миокарда проанализированы по объединенным данным двух ультразвуковых

**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОМЕТРИИ
В МУЖСКОЙ И ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. НОВОСИБИРСКА (25–64 ЛЕТ)**

Возрастная группа	Мужчины						
	N	АОД* (M ± SE)	ЛП* (M ± SE)	КДДпж* (M ± SE)	КДДлж* (M ± SE)	МЖП* (M ± SE)	ЗС* (M ± SE)
25–34	218	29,7 ± 0,22	38,4 ± 0,31	21,8 ± 0,32	50,5 ± 0,31	10,8 ± 0,14	9,3 ± 0,09
35–44	384	31,5 ± 0,17	37,3 ± 0,24	22,9 ± 0,25	49,7 ± 0,23	11,5 ± 0,10	9,4 ± 0,07
45–54	369	33,2 ± 0,17	38,5 ± 0,24	23,3 ± 0,25	50,3 ± 0,24	12,1 ± 0,11	9,6 ± 0,07
55–64	202	33,5 ± 0,23	41,5 ± 0,32	23,9 ± 0,34	50,3 ± 0,32	12,7 ± 0,14	10,1 ± 0,10
25–64**	1173	31,7 ± 0,92	37,8 ± 0,13	22,6 ± 0,15	49,4 ± 0,13	11,6 ± 0,05	9,4 ± 0,04
P _{возр.}		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,162	< 0,001	< 0,001
	Женщины						
	N	АОД* (M ± SE)	ЛП* (M ± SE)	КДДпж* (M ± SE)	КДДлж* (M ± SE)	МЖП* (M ± SE)	ЗС* (M ± SE)
25–34	204	27,7 ± 0,19	32,8 ± 0,22	19,4 ± 0,36	44,8 ± 0,26	9,2 ± 0,09	7,9 ± 0,08
35–44	193	29,4 ± 0,19	34,4 ± 0,22	21,0 ± 0,35	45,9 ± 0,26	9,4 ± 0,09	8,2 ± 0,08
45–54	227	29,8 ± 0,18	35,2 ± 0,21	20,1 ± 0,33	45,5 ± 0,24	11,4 ± 0,09	9,5 ± 0,08
55–64	218	30,7 ± 0,19	37,3 ± 0,21	20,4 ± 0,33	46,9 ± 0,24	11,7 ± 0,09	9,9 ± 0,08
25–64**	842	30,0 ± 0,11	36,2 ± 0,15	20,8 ± 0,18	46,8 ± 0,15	10,8 ± 0,07	9,2 ± 0,05
P _{возр.}		< 0,001	< 0,001	0,013	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P _{м-ж}		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002

Примечание: АОД — аорта, диаметр; ЛП — левое предсердие; КДДпж — конечно-диастолический диаметр правого желудочка; КДДлж — конечно-диастолический диаметр левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; * — показатели стандартизованы по площади поверхности тела; ** — показатели стандартизованы по возрасту.

скринингов у мужчин и женщин 25–64 лет (n = 2015 человек). Сводные средние данные кардиометрии и характеристик массы миокарда представлены в таблицах 1 и 2.

Для анализа половых особенностей параметров диаметра, толщины стенок и ММ ЛЖ анализировали стандартизованные по возрасту и ППТ показатели. Стандартизованные средние показатели диаметра ЛЖ, толщины МЖП и ЗС ЛЖ, ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ у мужчин достоверно превышали таковые у женщин (p от < 0,001 до 0,002). Соответственно, средняя толщина стенок ЛЖ у мужчин также была выше, чем у женщин, а относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ у мужчин была достоверно ниже, чем ОТС у женщин.

При анализе возрастных особенностей показатели стандартизовали по ППТ и сравнивали 4 возрастные декады. В мужской популяции достоверных изменений КДД ЛЖ с возрастом не отмече-

но, у женщин с возрастом КДД ЛЖ увеличивался. При этом индексированный на ППТ конечно-диастолический диаметр с возрастом достоверно возрастал в обеих половых группах. Толщина МЖП, ЗС ЛЖ и показатели средней толщины стенок и ОТС ЛЖ в возрастном диапазоне 25–64 лет возрастали у мужчин и женщин (все p < 0,001). Подекадный прирост значений МЖП у мужчин был равномерным, у женщин в младшей и старшей декаде прирост был небольшим, но при переходе к возрасту 45–54 относительно резко увеличился (+2 мм). ЭхоКГ определенная ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ (табл. 2) с возрастом закономерно увеличивалась у мужчин и женщин (все p < 0,001). Подекадный прирост средних значений массы миокарда у мужчин составил 7–14 г, у женщин был несколько выше — 9–16 г. У обоих полов наиболее интенсивное увеличение массы миокарда наблюдалось при переходе к возрасту 45–54 лет.

Таблица 2

**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МАССЫ И ИНДЕКСОВ МАССЫ МИОКАРДА
И ТОЛЩИНЫ СТенок ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В МУЖСКОЙ И ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. НОВОСИБИРСКА, 25–64 ЛЕТ**

Возрастная группа	Мужчины				
	N	ММ* (M ± SE)	ИММ (M ± SE)	СТС* (M ± SE)	ОТС* (M ± SE)
25–34	218	187,6 ± 2,76	100,6 ± 1,25	10,0 ± 0,10	0,372 ± 0,005
35–44	384	194,4 ± 2,08	104,0 ± 1,26	10,5 ± 0,07	0,383 ± 0,004
45–54	368	207,3 ± 2,12	110,1 ± 1,23	10,9 ± 0,07	0,385 ± 0,004
55–64	202	221,6 ± 2,90	117,5 ± 1,84	11,4 ± 0,10	0,406 ± 0,005
25–64**	1172	192,7 ± 1,16	107,5 ± 0,62	10,5 ± 0,04	0,384 ± 0,002
$p_{\text{возр.}}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Женщины				
	N	ММ* (M ± SE)	ИММ (M ± SE)	СТС* (M ± SE)	ОТС* (M ± SE)
25–34	203	126,3 ± 2,40	71,2 ± 0,96	8,6 ± 0,08	0,354 ± 0,004
35–44	192	135,5 ± 2,40	78,4 ± 1,19	8,8 ± 0,08	0,360 ± 0,004
45–54	227	168,7 ± 2,3	98,5 ± 1,40	10,5 ± 0,07	0,419 ± 0,004
55–64	215	184,7 ± 2,3	107,6 ± 1,68	10,8 ± 0,08	0,426 ± 0,004
25–64**	837	167,9 ± 1,40	89,5 ± 0,73	10,0 ± 0,05	0,394 ± 0,002
$p_{\text{возр.}}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
$p_{\text{м-ж}}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002

Примечание: ММ — масса миокарда; ИММ — индекс массы миокарда; СТС — средняя толщина стенок; ОТС — относительная толщина стенок; * — показатели стандартизованы по площади поверхности тела; ** — показатели стандартизованы по возрасту.

Референсные критерии и фенотипы гипертрофии левого желудочка

Для характеристики ГЛЖ определяли референсный критерий увеличения ИММ ЛЖ на основании значений 90%-ной отрезной точки распределения ИММ в группе условно-здоровых лиц без явных ССЗ и сердечно-легочных заболеваний. Референсный норматив составил 123,6 г/м² для мужчин 25–64 лет и 100,3 г/м² для женщин того же возраста. При округлении до ближайшего целого рабочим критерием ГЛЖ считали ИММ ≥ 124 г/м² для мужчин и ИММ ≥ 100 г/м² для женщин.

На основании группировки ультразвуковых признаков выделяли три паттерна/фенотипа ГЛЖ: ГЛЖ по критерию увеличенного ИММ; сегментарная гипертрофия миокарда ЛЖ; геометрический вариант гипертрофии. Распространенность ГЛЖ (по общепринятому критерию ИММ) составила в общей популяции 22,8% и среди мужчин была

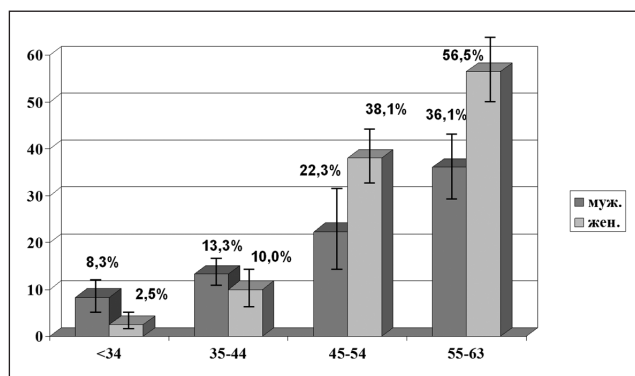
ниже, чем среди женщин (19,2% и 27,9% соответственно, $p < 0,001$).

Для обоих полов частота ГЛЖ увеличивалась с возрастом (от 8,3% в 25–34 лет до 36,1% в старшей группе у мужчин и от 2,5% до 56,5% у женщин; $p < 0,001$ для подекадных сравнений). Отмечалось существенное различие возрастной динамики распространенности ГЛЖ в половых группах: мужчины в возрасте 25–34 лет имели ГЛЖ в 3,3 раза чаще, чем женщины; в возрасте 35–44 лет распространенность ГЛЖ практически сравнивалась, а в старшей группе частота ГЛЖ у женщин становилась выше, чем у мужчин в 1,6 раза (рис. 1).

Геометрические варианты гипертрофии типировали согласно классификации, использованной во Фремингемском исследовании сердца [16]:

1) диспропорционально-септальная ГЛЖ (ДС ГЛЖ) (ГЛЖ по критерию ИММ в сочетании с МЖП/ЗС ≥ 1,3);

Рисунок 1. Распространенность гипертрофии левого желудочка по полу и возрасту в мужской и женской популяциях, 25–64 года ($p < 0,001$ для обоих полов)



2) концентрическая ГЛЖ (К ГЛЖ) (ГЛЖ по критерию ИММ в сочетании с $ОТС \geq 0,45$ и без ДС ГЛЖ);

3) эксцентрически-дилатационная ГЛЖ (ЭД ГЛЖ) (ГЛЖ по критерию ИММ в сочетании с $ОТС < 0,45$ и индекс КДД/ППТ выше референсного норматива для популяции);

4) эксцентрически-недилатационная ГЛЖ (ЭН ГЛЖ) (ГЛЖ по критерию ИММ в сочетании с $ОТС < 0,45$ и индекс КДД/ППТ $\leq$ референсного норматива для популяции). Референсный норматив индексируемого конечно-диастолического диаметра при типировании определялся аналогично вышеописанному для ИММ и считался повышенным при показателях $> 30,2$ мм/м² для мужчин и $> 30,5$ мм/м² для женщин.

Среди геометрических типов ГЛЖ в объединенной по полу популяции около половины случаев пришлось на долю ЭН ГЛЖ — 53,9%. Доля концентрической ГЛЖ (К ГЛЖ) составила 21,9%, ЭД ГЛЖ — 16,7%, частота ДС ГЛЖ была наименьшей — 7,5%. У мужчин частота эксцентрических форм и септальной ГЛЖ была от 1,5 до 2 раз выше, чем у женщин: 59,4% против 48,7% (для ЭН ГЛЖ), 21,4% против 12,1% (для ЭД ГЛЖ) и 10,3% против 4,7% (для ДС ГЛЖ); $p < 0,001$ для всех. Напротив, К ГЛЖ встречалась у женщин в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами (34,5% против 8,9%, $p < 0,001$). Доля ДС ГЛЖ и К ГЛЖ с возрастом увеличивалась у мужчин и женщин, при особенно выраженном приросте частоты К ГЛЖ у женщин (от 20,0% в возрасте 25–34 лет до 42,1% в возрасте 55–64 лет). Доля ЭН ГЛЖ у мужчин была выше в 2 средних возрастных декадах (около 60–70%), а в крайних группах приближалась к среднепопуляционной. У женщин доля ЭН ГЛЖ была максимальной в возрасте 25–34 лет (80%) и с возрастом плавно уменьшалась, а ЭД ГЛЖ отсутствовала в младшей группе и составляла практически оди-

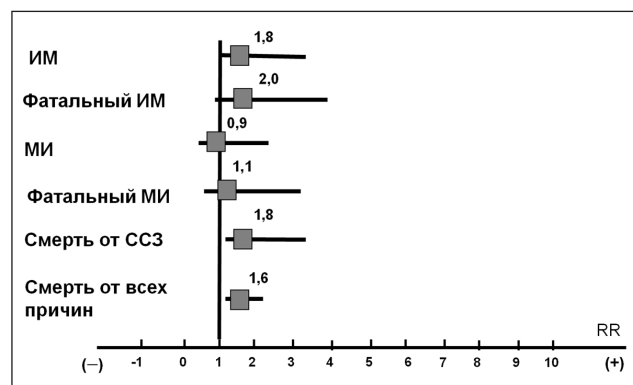
наковую долю ГЛЖ (близкую к среднепопуляционной) в возрасте 35–64 лет.

Когортный анализ вклада гипертрофии левого желудочка и ее геометрических вариантов в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности

Для проспективного исследования ГЛЖ в когорты наблюдения были включены 2006 человек мужчин и женщин 25–64 лет. Период когортного наблюдения составил в среднем 12,2 лет; SD = 3,2; Median [25%-75%] = 10,0 [8,4–11,6]. Показатели риска новых сердечно-сосудистых событий и смерти анализировали в когорте без предшествующих основных ССЗ (ИМ, МИ). За период наблюдения всего было зарегистрировано 220 конечных точек, включая 196 случаев смерти (90 случаев смерти от ССЗ); 67 случаев ИМ (49 фатальных); 31 случай МИ (25 фатальных).

Анализ проведен для ГЛЖ по критерию ИММ и геометрических вариантов ГЛЖ. В первом подходе на основании референсных критериев увеличения ИММ выделяли группы с ГЛЖ ($n = 457$; 224/233 мужчин и женщин) и без ГЛЖ ($n = 1549$; 946/603 мужчин и женщин) (рис. 2).

Рисунок 2. Относительный риск инфаркта миокарда, мозгового инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин за 12-летний период наблюдения в зависимости от наличия гипертрофии левого желудочка у лиц без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (мужчины и женщины 25–64 лет, регрессионный анализ Соx, мультивариантная модель)



Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; МИ — мозговой инсульт; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

12-летний относительный риск (ОР) развития новых случаев ИМ в смешанной по полу когорте с ГЛЖ был в 1,8 раз выше (ОР = 1,81; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,0–3,39; $p = 0,049$), чем у лиц без гипертрофии ЛЖ независимо от других факторов. Риск фатального ИМ возрастал почти в 2,0 раза (ОР = 1,95; 95% ДИ: 0,96–3,96; $p = 0,064$). Риск

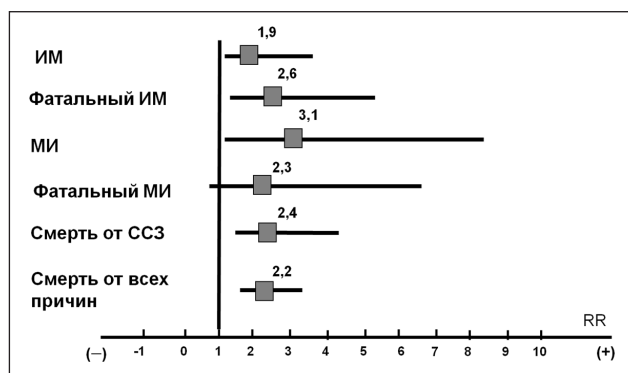
смерти от ССЗ при наличии ГЛЖ составил 1,84 (95 % ДИ: 1,08–3,14; $p = 0,024$) и смерти от всех причин — 1,6 (ОР = 1,57; 95 % ДИ: 1,04–2,18; $p = 0,029$). При разделении по полу в мультивариантном анализе наличие ГЛЖ у мужчин независимо увеличивало 13-летний ОР развития новых событий ИМ в 2,0 раза ($p = 0,032$), фатального ИМ — в 2,3 раза ($p = 0,021$), смерти от ССЗ — в 2,1 раза ($p = 0,007$), смерти от всех причин — в 1,9 раза ($p = 0,001$). У женщин с ГЛЖ показатели ОР ИМ и смерти от ССЗ составили 2,4 и 2,2; показатель риска фатального ИМ составил 4,3, не достигая уровня статистической значимости.

Учитывая сегментарное различие толщины стенок ЛЖ, был выделен в мужской выборке ультразвуковой паттерн сегментарной ГЛЖ на основании ЭхоКГ-оценок в 2D-режиме. В 2D оценивали толщину максимально гипертрофированного сегмента стенки ЛЖ (толщину папиллярных мышц не учитывали). Применяли оригинальную методику для расчета 2D-корректированной ММ ЛЖ: формула расчета массы миокарда была модифицирована путем включения в нее показателя максимального по толщине сегмента вместо М-модального показателя МЖП. 2D-корректированную массу миокарда индексировали на ППТ и определяли референсный норматив 2D-ИММ по значению 90%-ной отрезной точки его распределения в условно здоровой группе аналогично вышеописанному подходу. В итоге паттерн сегментарной ГЛЖ определяли на основании двух условий: при величине 2D-корректированного ИММ выше либо равной условному критерию и/или при утолщении любого из сегментов ЛЖ более 14 мм.

По данным мультивариантного анализа (рис. 3), наличие паттерна сегментарной ГЛЖ независимо увеличивало у мужчин 12-летний ОР развития новых и повторных случаев как ИМ в 1,9 раза (ОР = 1,94; 95 % ДИ: 1,04–3,63; $p = 0,038$), так и МИ — в 3,1 раза (ОР = 3,05; 95 % ДИ: 1,13–8,25; $p = 0,028$); риск фатального ИМ возрастал в 2,6 раза (ОР = 2,60; 95 % ДИ: 1,30–2,18; $p = 0,007$), риск смерти от ССЗ в 2,5 раз (ОР = 2,46; 95 % ДИ: 1,47–3,12; $p = 0,001$) и смерти от всех причин — в 2,2 раза (ОР = 2,24; 95 % ДИ: 1,58–3,17; $p < 0,001$). Независимый риск новых событий у мужчин без предшествующих ССЗ был аналогичен риску всех (новых и повторных) событий и в когорте с сегментарной ГЛЖ составил 1,9 (95 % ДИ: 0,96–3,64; $p = 0,065$) и 2,5 (95 % ДИ: 1,20–5,19; $p = 0,014$) для ИМ и фатального ИМ соответственно; ОР = 2,3 (95 % ДИ: 1,30–3,94; $p = 0,004$) для фатальных ССЗ и ОР = 2,1 (95 % ДИ: 1,43–2,98; $p < 0,001$) — для смерти от всех причин.

Проанализирован вклад геометрических вариантов ГЛЖ в риск ССЗ (объем групп составил для

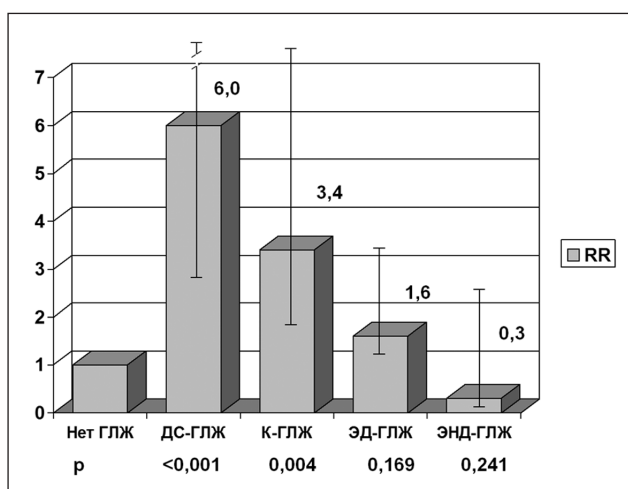
Рисунок 3. Относительный риск инфаркта миокарда, мозгового инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин за 13-летний период наблюдения в зависимости от наличия сегментарной гипертрофии левого желудочка (мужчины 25–64 лет, регрессионный анализ Сох, мультивариантная модель)



Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; МИ — мозговой инсульт; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ЭН ГЛЖ, К ГЛЖ, ЭД ГЛЖ и ДС ГЛЖ: 246, 100, 77 и 34 человека соответственно). По результатам мультивариантной оценки в смешанной по полу когорте у лиц без предшествующих ССЗ (рис. 4) при ДС ГЛЖ и К ГЛЖ риск ИМ возрастал в 5,9 (95 % ДИ: 2,14–16,14; $p = 0,001$) и 3,4 раза (95 % ДИ: 1,24–9,13; $p = 0,018$), фатального ИМ — в 8,2 раза

Рисунок 4. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний за 12-летний период наблюдения в зависимости от геометрического типа гипертрофии левого желудочка (мужчины и женщины 25–64 лет, регрессионный анализ Сох, мультивариантная модель)



Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ДС ГЛЖ — диспропорционально-септальная гипертрофия левого желудочка; К ГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭД ГЛЖ — эксцентрически-дилатационная гипертрофия левого желудочка; ЭН ГЛЖ — эксцентрически-недилатационная гипертрофия левого желудочка.

(95 % ДИ: 2,94–23,01; $p < 0,001$) и 3,7 раза (95 % ДИ: 1,22–11,13; $p = 0,020$) по сравнению с группой без ГЛЖ. ОР новых случаев МИ по сравнению с группой без ГЛЖ составил 1,4 для ДС ГЛЖ и 1,2 — для ЭД ГЛЖ, однако коэффициенты не достигали статистической значимости ($p = 0,779$ и $p = 0,777$). Риск смерти от ССЗ возрастал при ДС ГЛЖ и К ГЛЖ в 6 раз (95 % ДИ: 2,55–14,18; $p < 0,001$) и 3,4 раза (95 % ДИ: 1,48–7,99; $p = 0,004$). Показатель общей смертности увеличивался при этих же вариантах ГЛЖ в 2,9 раза (95 % ДИ: 1,36–6,17; $p = 0,005$) и 2,4 раза (95 % ДИ: 1,32–4,48; $p = 0,004$).

При поло-специфической оценке наличие ДС ГЛЖ и К ГЛЖ у мужчин достоверно увеличивало риск новых случаев ИМ, фатального ИМ, смерти от ССЗ и от всех причин (с коэффициентами риска в диапазоне 2,6–5,9) по сравнению с референсной группой без ГЛЖ. У женщин независимое прогностическое значение в отношении ИМ, фатального ИМ и смерти от ССЗ имела ДС ГЛЖ с более высокими коэффициентами риска, чем у мужчин. Коэффициенты риска общей смертности у мужчин также имели явную тенденцию к увеличению при ЭД ГЛЖ — в 1,6 раза ($p = 0,057$), но достоверно не менялись у женщин в зависимости от геометрического типа гипертрофии.

На следующем этапе анализа геометрических форм ГЛЖ в объединенных по полу когортах мы дополнительно включили в мультивариантную модель в качестве ковариаты показатель массы миокарда. Оказалось, что вклад массы миокарда объяснял около половины эксцесс-риска ИМ, фатального ИМ и смерти от ССЗ при ДС ГЛЖ; около 40 % эксцесс-риска смерти от ССЗ при концентрической гипертрофии и около 80 % эксцесс-риска смерти от всех причин при этих вариантах ГЛЖ. В то же время, несмотря на снижение коэффициентов, сохранялась независимая от массы миокарда ассоциация ДС ГЛЖ с риском смерти от ССЗ (ОР = 3,3; $p = 0,037$) и тенденции к ее ассоциации с риском ИМ и фатального ИМ: ОР = 3,1 ($p = 0,095$) и ОР = 3,5 ($p = 0,068$). Сохранялась тенденция связи К ГЛЖ с риском смерти от ССЗ (ОР = 2,3; $p = 0,084$). Эти независимые коэффициенты реализовались преимущественно в мужской когорте за счет вклада повышенного риска фатальных коронарных событий при данных вариантах гипертрофии.

Обсуждение

В популяционной выборке г. Новосибирска 25–64 лет по данным ультразвукового исследования ГЛЖ выявлена примерно у каждого четвертого участника и преобладала среди женщин. Популяционно-специфические критерии увеличения

ИММ составили 124 г/м² для мужчин и 100 г/м² для женщин и были близки критериям 115 г/м² для мужчин и 95 г/м² современных рекомендаций ASE/EACVI, 2015 [14].

ГЛЖ (по критерию увеличенного ИММ) независимо от других факторов увеличивала 12-летний риск развития ИМ в 1,8 раз, фатального ИМ в 2 раза, фатальных ССЗ в 1,8 раз и смерти от всех причин в 1,6 раз. Среди геометрических типов ГЛЖ наиболее неблагоприятное прогностическое значение имеют концентрическая и диспропорционально-септальная формы; от 40 % до 80 % эксцесс-риска ССЗ и смерти при этих типах гипертрофии объясняется вкладом массы миокарда, однако вклад ДС ГЛЖ в риск смерти от ССЗ сохранялся независимого от массы миокарда. Паттерн сегментарной ГЛЖ на основе 2D-измерений увеличивал у мужчин риск изучаемых исходов в 1,9–2,5 раза.

В нашем исследовании в репрезентативной популяционной выборке доминировали эксцентрические формы гипертрофии (около 70 % случаев ГЛЖ), реже встречалась К ГЛЖ (22 %) и еще реже — ДС ГЛЖ (7,5 %). Схожие пропорции выявлены в ранних работах Фремингемского исследования сердца (FHS) в северо-американской популяции 17–90 лет, где преобладали эксцентрические формы ГЛЖ (47–70 %), концентрические встречались реже (27–48 %), диспропорционально-септальная — в интервале 2–6 % [16]. В последующем фрагменте FHS у лиц старше 40 лет при рассмотрении группы с ГЛЖ (то есть исключая концентрическое ремоделирование) концентрические и эксцентрические варианты ГЛЖ были представлены в равной пропорции для мужчин; эксцентрические формы преобладали для женщин (около двух третей) [17]. Близкие пропорции показаны в последующем исследовании Framingham Offspring Cohort, средний исходный возраст 50 лет, где среди лиц с ГЛЖ (исключая концентрическое ремоделирование) эксцентрическая форма ГЛЖ составила около 3/4 и концентрическая 1/4 часть [18].

АГ как самая частая причина гипертрофии миокарда ассоциируется с широким спектром вариантов видоизмененной геометрии ЛЖ [6, 9, 19, 20], и при выделении гипертонзивных выборок показано различное распределение геометрических форм ГЛЖ. Однако некоторые авторы отмечали преобладание концентрической формы ГЛЖ [21]. В других работах, например, в итальянском PIUMA Study, в проспективном исследовании исходно нелеченных гипертоников среди лиц с ГЛЖ, пропорции концентрических и эксцентрических форм разделились примерно поровну [22], а в кросс-секционном исследовании в Китае (10547 участников старше 35 лет) в предгипертонзивных и гипертонзивных

группах среди лиц с ГЛЖ было преобладание эксцентрических форм ГЛЖ [23]. Данные различия в частотном распределении геометрических форм гипертрофии могут быть связаны с включением в ряд исследований чернокожих, либо с клинически-селективным профилем обследуемой выборки, а не с популяционным.

Количественные уровни ОР ССЗ в зависимости от ГЛЖ, определенной ЭхоКГ по критерию повышенного ИММ, в новосибирской популяции близки к результатам, полученным в крупных когортных исследованиях [8, 17, 24, 25, 26, 27]. В недавнем метаанализе L. P. Fernandes и соавторы при обобщении данных FHS и Framingham Offspring Cohort, CHS, CARDIA Study, Uppsala Seniors Study, Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort получили коэффициенты вклада ГЛЖ в риск нефатальных, фатальных ССЗ и смерти от всех причин: 2,16 (95 % ДИ: 1,22–3,84), 2,58 (95 % ДИ: 1,83–3,64) и 2,02 (95 % ДИ: 1,34–3,04) соответственно [10].

Схожие результаты по вкладу ГЛЖ показаны и в селективных клинических группах [28, 19, 23]. Объединенный анализ 17 клинических трайлов, включающих около 20000 пациентов, продемонстрировал для лиц с ГЛЖ увеличение ОР всех неблагоприятных событий в 1,4–5,4 раза [29]. Мы не обнаружили увеличения риска МИ при ГЛЖ по критерию увеличенного ИММ, и сопоставление в этом отношении затруднено, так как основные когортные исследования ГЛЖ использовали смешанные конечные точки: события ССЗ, фатальные ССЗ, смерть от всех причин. В то же время наши результаты согласуются с данными исследования LIFE, где было получено меньшее снижение частоты инсультов (на 28 %), чем ИМ (на 52 %) при редукции ГЛЖ по сравнению с сохранившейся ГЛЖ [30]. Преимущественное увеличение риска коронарных событий при увеличении массы миокарда, вероятно, связано с комплексом параллельно развивающихся патофизиологических процессов [29], в частности: снижением коронарного резерва и ишемией [31, 32], повышением потребности гипертрофированного миокарда в кислороде, нарушениями диастолической и систолической функции [12, 32, 33], повышенной аритмогенностью миокарда [8].

Вклад геометрии ГЛЖ в риск ССЗ изучен ограниченно. По данным нескольких ранних [19, 17] и современных исследований [24, 25], концентрическая форма гипертрофии имеет самый неблагоприятный прогноз в отношении смерти и других морбидных событий, опережая эксцентрическую ГЛЖ и концентрическое ремоделирование. В частности, в когорте CHS авторы выявили приоритетный вклад К ГЛЖ в риск ИБС, одинаковый вклад концентри-

ческой и эксцентрической форм в риск фатальных ССЗ и приоритет эксцентрической формы для риска ХСН [25]. Наши результаты поддерживают выраженный негативный прогноз при концентрической гипертрофии для сибирской городской популяции в отношении смерти от ССЗ (ОР = 3,4), однако демонстрируют относительно новый факт о существенном повышении риска сердечно-сосудистой смерти при диспропорционально-септальной форме гипертрофии (ОР = 6,0). При эксцентрической форме гипертрофии в когортном исследовании нами выявлено достоверное повышение риска смерти от всех причин у мужчин в 1,6 раза. Некоторые авторы отмечают, что данный вариант ремоделирования ЛЖ характерен для АГ в сочетании с ИБС [34], что не нашло подтверждения в нашем исследовании, где наибольшее количество новых коронарных случаев произошло в группе с К ГЛЖ и ДС ГЛЖ.

Высокие коэффициенты риска кардиоваскулярных событий для концентрической гипертрофии и более низкие — для эксцентрической, вероятно, связаны с тем, что концентрическая геометрия ГЛЖ по сравнению с другими формами отличается наиболее высокой массой миокарда, большей длительностью гипертензии и свойственна более пожилому контингенту [16, 17, 19, 22], а эксцентрические варианты имеют меньшую выраженность гипертрофии и присущи лицам более молодого возраста [16, 17]. Глубже заглянуть в этот вопрос позволяет проведенный позднее анализ натуральной истории геометрии ЛЖ во Фремингемской когорте [18], где авторы показали, что за 4 года наблюдения у 1/5 лиц с К ГЛЖ развивалась эксцентрическая гипертрофия и реже (в 1,5 раза) происходил возврат к нормальной геометрии; любое прогрессирование или сохранение аномальной геометрии ЛЖ повышали риск комбинированной ССЗ с коэффициентами 1,6 и 3,4 соответственно. Эти данные согласуются с недавними результатами PIUMA Study, где коэффициенты 10-летнего риска ССЗ последовательно возрастали в ряду 5 геометрических вариантов: концентрического ремоделирования ЛЖ, ЭН ГЛЖ, ЭД ГЛЖ, недилатированной К ГЛЖ и дилатированной К ГЛЖ (ОР = 1,10, 1,40, 2,10, 2,34 и 4,67 соответственно) [22]. Можно полагать, что более выраженный вклад К ГЛЖ связан с комбинацией как исходно повышенной массой миокарда, так и присоединяющейся за период наблюдения дилатацией ЛЖ в существенной доле случаев.

В нашем исследовании мы получили наибольшее (среди геометрических форм ГЛЖ) неблагоприятное прогностическое значение ДС ГЛЖ. В литературе прямые ссылки на прогностическое значение септальной гипертрофии единичны, вклю-

чая предположения, сделанные ранее в клинических работах [35] и анализ во Фремингемской когорте [36]. В отличие от наших результатов Diaz и соавторы в 2009 году не выявили независимого вклада септальной гипертрофии в 15-летний риск ССЗ и смерти ($OR = 1,29$ и $1,05$; статистически незначимые в мультивариантной модели) [36], что объясняется тестированием в нашей работе фенотипа ДС ГЛЖ, а не изолированной септальной гипертрофии. Исчерпывающее объяснение данному феномену дать затруднительно. Базальную септальную гипертрофию связывают с ранними проявлениями АГ [37, 38], и даже при высоких значениях массы миокарда при септальной ГЛЖ отмечается наименьший стаж повышенного АД [16], что предполагает этиопатогенетическое влияние не только повышенного АД, но и иных, в частности, генетических факторов (неадекватный гипертрофический ответ?). Негативный прогноз септальной гипертрофии может быть связан с описанным снижением региональной систолической деформации ЛЖ (Strain), нарушением релаксации ЛЖ и функции левого предсердия [38], обструкцией выходного отдела ЛЖ и сочетанием с К ГЛЖ в большинстве случаев [37].

В оригинальном подходе мы выделили ультразвуковой паттерн сегментарной ГЛЖ на основании оценок в В-режиме (сегментарное утолщение ≥ 14 мм и/или скорректированный по сегментарной толщине ИММ выше референсного) и показали его независимый вклад в риск новых случаев ИМ, фатального ИМ и ССЗ и смерти от всех причин (в мужской когорте). Этот результат согласуется с недавним корейским исследованием, где композитная аномальная геометрия ЛЖ ассоциировалась с риском смерти ($HR = 1,64$) [20].

В большинстве опубликованных ранее исследований о прогностической значимости геометрических форм гипертрофии не учитывалось влияние массы миокарда [19, 39]. Наши результаты близки к данным 8-летнего наблюдения одной из Фремингемских когорт (лица старше 40 лет) и PIUMA Study, в которых значение геометрической модели ГЛЖ нивелировалось после стандартизации по величине абсолютной массы ЛЖ [17, 35], однако в нашей выборке вклад ДС ГЛЖ в риск смерти от ССЗ сохранялся независимого от массы миокарда. Это может быть связано с вкладом снижения систолической деформации ЛЖ в эксцесс-риск при септальной гипертрофии [38] и согласуется с нашими новыми данными о снижении глобального продольного стрейна ЛЖ при АГ и особенно неконтролируемой АГ независимо от ММ ЛЖ [40].

Ограничения и преимущества исследования

Исследование имеет ряд ограничений. В оценке кардиометрии и типировании ГЛЖ возможны погрешности измерений. Для их минимизации ЭхоКГ выполнялась с соблюдением контроля качества и проведением измерений в режиме offline одним специалистом с высокой intra-reader воспроизводимостью. Для идентификации ГЛЖ применяли значения отрезных точек, полученные в условно здоровой группе, а не более поздние критерии ASE/EACVI, что потенциально может затруднить сопоставления. Однако референсные критерии были близки (ASE/EACVI: 115 г/м^2 и 95 г/м^2 ; в нашем исследовании: 124 г/м^2 и 100 г/м^2 у мужчин и женщин соответственно) и нет оснований для существенной МИС классификации. Кроме того, формирование популяционно-специфических в типичной российской (сибирской) популяции критериев ГЛЖ на основе сформированной по стандартным принципам условно здоровой группы представляет один из плюсов работы. При разделении на геометрические варианты ГЛЖ объем групп был ограничен, что отразилось в широких доверительных интервалах риска. Нельзя исключить повышение коэффициента риска ССЗ при ЭД ГЛЖ на большем объеме групп. Однако маловероятно, что увеличение групп могло бы существенно изменить полученные статистически значимые коэффициенты риска ССЗ для концентрических типов ГЛЖ. Количество конечных точек было относительно невелико (220 за период наблюдения). В то же время эти точки были собраны в крупной популяционной когорте (2006 человек) за 12 лет наблюдения, использованы стандартные и перекрывающиеся источники информации (регистры смертности, регистры ИМ и МИ), проанализирован спектр специфических исходов (ИМ, фатальный ИМ, МИ, смерть от ССЗ, смерть от всех причин) и маловероятно, что увеличение исходов могло бы повлиять на полученные статистически значимые коэффициенты риска.

Настоящая работа представляет первый проспективный анализ вклада ГЛЖ в риск ССЗ при ультразвуковом фенотипировании крупной российской популяционной когорты (более 2000 человек) с долгосрочным периодом наблюдения (12 лет). В исследовании идентифицированы коэффициенты индивидуального риска для спектра сердечно-сосудистых исходов в зависимости от ГЛЖ. Кроме того, изучено предиктивное значение геометрических вариантов ГЛЖ и сегментарной гипертрофии миокарда. В целом полученные новые данные в российской популяции (на примере г. Новосибирска) показали популяционно-специфические референсные критерии ГЛЖ, близкие к представленным в междуна-

родных рекомендациях, и определили вклад ГЛЖ и ее геометрических вариантов в индивидуальный риск ССЗ и смертности.

Заключение

По данным ультразвукового популяционного исследования, ГЛЖ встречается примерно у каждого четвертого жителя новосибирской популяции 25–64 лет при преобладании среди женщин. Популяционно-специфические критерии увеличения ИММ составили 124 г/м² для мужчин и 100 г/м² для женщин. ГЛЖ (по критерию увеличенного ИММ) независимо от других факторов увеличивает 12-летний риск развития ИМ, фатального ИМ, фатальных ССЗ и смерти от всех причин в 1,6–2 раза. Среди геометрических типов ГЛЖ наиболее неблагоприятное прогностическое значение имеют концентрическая и диспропорционально-септальная формы, при этом от 40 до 80 % эксцесс-риска ССЗ и смерти при этих типах гипертрофии объясняется вкладом массы миокарда, хотя вклад ДС ГЛЖ в риск смерти от ССЗ сохранялся независимого от массы миокарда. Паттерн сегментарной ГЛЖ на основе 2D-измерений увеличивает риск изучаемых исходов в 2–2,5 раза.

Выявленные уровни ОР ССЗ и смертности в зависимости от структурных паттернов ГЛЖ определяют группы и направления вмешательства по профилактике развития и прогрессирования этих патологических состояний.

Финансирование / Financing

Работа поддержана бюджетом РАН (№ 22031700094–5). / The work was supported by the budget of the Russian Academy of Sciences (No. 22031700094–5).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization (WHO). WHO/DCO/WHD/2013.2. 2013. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
2. Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):4–9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510. [Boytssov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Terapevticheskiy Arkhiv = Ther Arch. 2020;92(1):4–9. In Russian].
3. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389(10064):37–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
4. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990–2015. JAMA. 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903–1913. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 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/ehy333
7. 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. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
8. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med. 1990;322(22):1561–1566. doi:10.1056/NEJM199005313222203
9. Kannel WB. Epidemiology of cardiac hypertrophy. In: left ventricular hypertrophy. Ed Sheridan DJ. London. Churchill Livingstone. 1998. P.1–10.
10. Fernandes LP, Barreto ATF, Neto MG, Câmara EJN, Durães AR, Roever L et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34190849/> — affiliation-4 Prognostic power of conventional echocardiography in individuals without history of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Clinics. 2021;76:e2754. doi:10.6061/clinics/2021/e2754
11. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. In Russian].
12. Tadic M, Sala C, Carugo S, Mancia G, Grassi G, Cuspidi C. Myocardial strain in hypertension: a meta-analysis of two-dimensional speckle tracking echocardiographic studies. J Hypertens. 2021;39(10):2103–2112. doi:10.1097/HJH.000000000000289
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf F, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiography. 2005;18(12):1440–1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233–270. doi:10.1093/ehjci/jev014
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986;57(6):450–458. doi:10.1016/0002-9149(86)90771-x
16. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a

general population sample: the Framingham study. *Circulation*. 1987;75(1 Pt 2):126–133.

17. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(4):879–884. doi:10.1016/0735-1097(94)00473-4

18. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):870–878. doi:10.1016/j.jcmg.2014.05.008

19. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114(5):345–352. doi:10.7326/0003-4819-114-5-345

20. Choi YJ, Park JB, Park CS, Hwang I, Yoon YE, Lee SP et al. Prognostic implications of left ventricular mass geometry in patients with no or nonobstructive coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):187. doi:10.1186/s12872-021-02005-6

21. Fox E, Taylor H, Andrew M, Han H, Mohamed E, Garrison R et al. Body mass index and blood pressure influences on left ventricular mass and geometry in African-Americans. *Hypertension*. 2004;44(1):55–60. doi:10.1161/01.HYP.0000132373.26489.58

22. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Bartolini C, Garofoli M, Aita A et al. Impact of chamber dilatation on the prognostic value of left ventricular geometry in hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6): e005948. doi:10.1161/JAHA.117.005948

23. Li T, Yang J, Guo Xi, Chen S, Sun Y. Geometrical and functional changes of left heart in adults with prehypertension and hypertension: a cross-sectional study from China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:114. doi:10.1186/s12872-016-0286-3

24. Lind L, Sundström J. Change in left ventricular geometry over 10 years in the elderly and risk of incident cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2019;37(2):325–30. doi:10.1097/HJH.0000000000001897

25. Desai CS, Bartz TM, Gottdiener JS, Lloyd-Jones DM, Gardin JM. Usefulness of left ventricular mass and geometry for determining 10-year prediction of cardiovascular disease in adults aged 465 years (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(5):684–690. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.016

26. Armstrong AC, Jacobs DR, Gidding SS, Colangelo LA, Gjesdal O, Lewis CE et al. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):350–355. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.003

27. Lai CL, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Left ventricular mass and risk of cardiovascular events and all-cause death among ethnic Chinese—the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2011;149(3):347–352. doi:10.1016/j.ijcard.2010.02.015

28. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery diseases. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1635–1640. doi:10.1016/S0735-1097(98)00131-4

29. Devereux RB, Agabiti Rosei E, Dahlöf B, Gosse P, Hahn RT, Okin PM et al. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens*. 1996;14(2): S95–S101. doi:10.1097/00004872-199609002-00018

30. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;292(19):2350–2356. doi:10.1001/jama.292.19.2350

31. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR Jr, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodelling in patients with hypertension and left

ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1654–1660. doi:10.1016/s0735-1097(00)00594-5

32. Frohlich ED. Fibrosis and ischemia: the real risks in hypertensive heart disease. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2): 194S–199S. doi:10.1016/s0895-7061(01)02088-x

33. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(4):368–373. doi:10.1097/00001573-200207000-00008

34. Zabalgoitia M, Berning J, Koren MJ, Støylen A, Nieminen MS, Dahlöf B et al. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol*. 2001;88(6):646–650. doi:10.1016/s0002-9149(01)01807-0

35. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1996;78(2):197–202. doi:10.1016/s0002-9149(96)90395-1

36. Diaz T, Pencina MJ, Benjamin EJ, Aragam J, Fuller DL, Pencina KM et al. Prevalence, clinical correlates and prognosis of discrete upper septal thickening on echocardiography: the Framingham Heart Study. *Echocardiography*. 2009;26(3):247–253. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00806.x

37. Gao L, Ma W, Li M, Yang Y, Qi L, Zhang B et al. Association between basal septal hypertrophy and left ventricular geometry in a community population. *Research Square*. 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-1230429/v1

38. Loncaric F, Nunno L, Mimbreno M, Marciniak M, Fernandes JF, Tirapu L et al. Basal ventricular septal hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2020;125(9):1339–1346. doi:10.1016/j.amjcard.2020.01.045

39. Di Tullio MR, Zwas DR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(10):2380–2384. doi:10.1161/01.STR.0000089680.77236.60

40. Гусева В.П., Рябиков А.Н., Воронина Е.В., Малутина С.К. Изменения продольной систолической функции левого желудочка в зависимости от артериальной гипертензии и эффективности ее контроля: популяционный анализ. *Кардиология*. 2020;60(7):36–43. doi:10.18087/cardio.2020.7.n932 [Guseva VP, Ryabikov AN, Voronina EV, Malyutina SK. The changes of left ventricular longitudinal systolic function depending on hypertension and its control: analysis in a population. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(7):36–43. doi:10.18087/cardio.2020.7.n932. In Russian.]

Информация об авторах

Рябиков Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-9868-855X, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru;

Шахматов Сергей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-5269-1008, e-mail: shahma@yandex.ru;

Маздорова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0003-0415-6478, e-mail: mazdorova@mail.ru;

Гусева Варвара Петровна — младший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0002-4890-3597, e-mail: gusevaofficial@gmail.com

Симонова Галина Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com;

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com;

Веревкин Евгений Георгиевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0003-2877-1846, e-mail: ewer@mail.ru;

Малютина Софья Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com.

Author information

Andrey N. Ryabikov, MD, PhD, Professor, Chief Researcher Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0001-9868-855X, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru;

Sergej G. Shakhmatov, MD, MSc, Senior Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0001-5269-1008, e-mail: shahma@yandex.ru;

Ekaterina V. Mazdorova, MD, MSc, Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and clinics of internal diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0003-0415-6478, e-mail: mazdorova@mail.ru;

Guseva Varvara Petrovna, MD, Junior Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and clinics of internal diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0002-4890-3597, e-mail: gusevaofficial@gmail.com

Galina I. Simonova, MD, PhD, Professor, Chief Researcher Laboratory of Ethiopathogenesis and clinics of internal diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com;

Valery V. Gafarov, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory Psychological and Social Problems of Internal Diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com;

Eugeny G. Verevkin, MD, MSc, Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0003-2877-1846, e-mail: ewer@mail.ru;

Sofia K. Malyutina, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — Branch of the FGBNU “FITZ IC&G SB RAS”, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-053.8

Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста

В. С. Кавешников, И. А. Трубачева, В. Н. Серебрякова
Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
Томск, Россия

Контактная информация:
Кавешников Владимир Сергеевич,
НИИ кардиологии Томского
НИМЦ РАН,
ул. Киевская, д. 111а, Томск,
Россия, 634012.
Тел.: 8 (3822) 26–25–18.
E-mail: kave@ngs.ru

*Статья поступила в редакцию
07.07.22 и принята к печати 10.08.22.*

Резюме

Цель исследования — анализ факторов, связанных с эффективностью контроля артериальной гипертензии (АГ) в гипертензивной популяции. **Материалы и методы.** В анализ включены данные одно-моментного исследования 334 мужчин и 436 женщин, отобранных из представительной выборки общей популяции 25–64 лет в соответствии с критериями АГ. Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Использовали стандартный вопросник, составленный на основе адаптированных международных методик. В ассоциативный анализ включали блоки социально-экономических, поведенческих, психосоциальных, медицинских, биологических переменных. Критерием эффективного контроля АГ считали выявление артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст. Применяли методы одномерной (χ^2 , точный тест Фишера, t-test Стьюдента, тест Манна–Уитни) и много-факторной статистики (логистическая регрессия). Вероятность ошибки < 5 % считали статистически значимой. **Результаты.** Независимо от пола прием гипотензивных препаратов был наиболее влиятельным фактором, обеспечивающим эффективный контроль АГ в популяции. Серьезным препятствием к достижению целевых уровней АД у женщин было увеличение количества действующих метаболических факторов риска (ФР). С неэффективным контролем АГ ассоциировались: возраст (более значим у мужчин), общее ожирение (оба пола), заболевания почек в анамнезе (мужчины), повышенные значения глюкозы и триглицеридов (женщины). Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), симпатолитики/спазмолитики у мужчин и ИАПФ, бета-блокаторы и диуретики (при уровне достатка «средний» и выше) у женщин ассоциировались с более частым выявлением целевых уровней АД. С эффективным контролем АГ также ассоциировались: знание уровня своего холестерина (оба пола), наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прием статинов, снижение качества жизни (трудности в повседневной активности), малоподвижный тип трудовой деятельности и уровень достатка у мужчин. **Выводы.** Полученные данные демонстрируют, что при повышении охвата населения с АГ гипотензивным лечением увеличение доли лиц, достигающих целевые уровни АД, может быть существенным. Другим важнейшим вопросом остается эффективность лечения. Наиболее острой про-

блемой в этой связи остается коррекция поведенческих факторов — нерационального питания и низкой физической активности, приводящих к развитию метаболических нарушений, прежде всего ожирения. Полученные данные убеждают в целесообразности мер, способствующих повышению информированности об основных ФР ССЗ, большей вовлеченности пациентов в управление своими ФР, более частому назначению статинов, созданию условий для приема гипотензивных препаратов при так называемых «подвижных» типах трудовой деятельности, дальнейшему развитию инфраструктуры для массового занятия спортом, улучшению экономических условий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, популяция, эффективность, контроль, факторы риска, целевые уровни артериального давления

Для цитирования: Кавешников В. С., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):546–556. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-546-556

Factors, associated with effective control of arterial hypertension in the general working-age population

V. S. Kaveshnikov, I. A. Trubacheva,
V. N. Serebryakova
Cardiology Research Institute, Tomsk National
Research Medical Center of the Russian Academy
of Sciences, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Vladimir S. Kaveshnikov,
Cardiology Research Institute, Tomsk
National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences,
111a Kievskaya str., Tomsk,
634012 Russia.
Phone: 8 (3822) 26–25–18.
E-mail: kave@ngs.ru

Received 07 July 2022;
accepted 10 August 2022.

Abstract

Objective. To analyze determinants and their contribution to efficiency of arterial hypertension (AH) control in the hypertensive population. **Design and methods.** In the cross-sectional study a total of 334 men and 436 women derived from a representative sample of the general population aged 25–64 years, meeting criteria for AH, were examined. All subjects signed voluntary informed consent to participate in the study. A standard questionnaire based on adapted international methods was used. The associative analysis included sets of socio-economic, behavioral, psychosocial, medical and biological variables. We used univariable (χ^2 , Fisher exact test, Student's t-test, Mann–Whitney test) and multivariable statistics (logistic regression). Effective AH control was considered in case of blood pressure (BP) < 140/90 mm Hg. Probabilities of error < 5 % were considered statistically significant. **Results.** Irrespective of gender, use of hypotensive drugs was the most influential factor in ensuring effective control of AH in the population. A major barrier to reaching target BP levels in women was the number of current metabolic risk factors (RF). Age (more significant in men), general obesity (both sexes), history of kidney disease (men), elevated glucose and triglycerides (women) were also associated with ineffective AH control. Angiotensine receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), sympatholytics/spasmolytics in men and ACEI, beta-blockers and diuretics (at moderate or higher affluence only) in women were associated with a higher probability of reaching BP targets. Knowledge of cholesterol level (both sexes), cardiovascular disease, use of statins, reduced quality of life (difficulty with daily activities), sedentary working

activity and affluence in men were also associated with effective control of BP. **Conclusions.** The data obtained demonstrate that with an increase in the coverage of the hypertensive population with antihypertensive treatment, an increase in the proportion of people reaching the target BP levels may be significant, but still the most important issue is the treatment efficiency. The need to correct behavioral factors that lead to the development of metabolic disorders, especially obesity, but also other RF, remains the most challenging issue in this regard. The findings convince us that it is advisable to take measures to increase awareness of the main cardiovascular disease RF, to involve patients more in controlling their RF, to prescribe statins more frequently, to create conditions for taking antihypertensive drugs in the so-called “mobile” types of working activity, to keep developing infrastructure for mass participation of population in sport activities, and to improve economic conditions.

Key words: arterial hypertension, population, efficiency, control, risk factors, target blood pressure levels

For citation: Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Factors, associated with effective control of arterial hypertension in the general working-age population. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):546–556. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-546-556

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из ведущих модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействие на который может приводить к снижению смертности населения [1, 2]. Как показывают исследования, проведенные в последние годы, распространенность АГ в российской популяции остается высокой, и данная тенденция существенно не меняется [2–6].

Под эффективным контролем АГ среди населения понимается доля лиц, достигающих относительно безопасные целевые значения артериального давления (АД) среди всех лиц с АГ. По данным отечественных исследований, величина этого показателя не превышает 14 % у мужчин и 31 % у женщин [2], схожие цифры сообщаются в отдельных регионах РФ [5, 7, 8]. Эффективность контроля АГ во многом зависит от двух составляющих — охвата гипертензивной популяции медикаментозным лечением и эффективности терапии с точки зрения достижения целевых уровней АД. Хотя есть сообщения о положительных тенденциях [9], обе проблемы по-прежнему актуальны: только половина лиц с АГ получает медикаментозное лечение в популяции РФ, из них примерно половина достигает целевых уровней АД [2–4]. Анализ данных исследования ЭССЕ-РФ 2 не выявил 5-летней динамики обсуждаемых показателей [10]. Вместе с тем показано, что недостижение целевых уровней АД в ходе медикаментозной терапии является неблагоприятным фактором, который вносит существенный вклад в смертность от сердечно-сосудистых причин в отечественной популяции [11]. Таким образом, эффективность контроля АГ среди населения — проблема, в которой по-прежнему остается ряд нерешенных вопросов.

С точки зрения возможностей для повышения эффективности контроля АГ в популяции пред-

ставляют интерес как модифицируемые факторы, связанные с данным показателем, так и неизменяемые параметры, при наличии которых достижение целевых уровней АД менее вероятно. По данным отечественных исследований [9, 10, 12–15], с отсутствием приема антигипертензивных препаратов (АГП) в популяции с АГ ассоциировались: более молодой возраст [10, 14], чрезмерное потребление алкоголя [12], отсутствие ССЗ [13], курение, неосведомленность о повышенном АД, незнание своего АД [14], частота сердечных сокращений (ЧСС) [12] и другие, в то время как возраст [12, 15], курение, злоупотребление солью [9], наличие ишемической болезни сердца (ИБС) [9, 10], заболевания почек, перенесенный бронхит [15], ожирение [9, 10, 12], гипертриглицеридемия [12], ЧСС [12, 15] и другие связывают с неэффективным медикаментозным лечением АГ. Кроме обсуждаемых в литературе предикторов охвата медикаментозной терапией и ее эффективности на современном этапе, также представляет интерес совокупность факторов, влияющих на формирование показателей контроля АГ среди населения.

Цель данной работы — ассоциативный анализ факторов, влияющих на формирование показателей эффективности контроля АГ в гипертензивной популяции.

Материалы и методы

В анализ включены данные одномоментного исследования 334 мужчин и 436 женщин, отобранных из представительной выборки общей популяции 25–64 лет, в соответствии с критериями АГ: уровень АД 140/90 мм рт. ст. и более или прием АГП в течение не менее двух недель, предшествующих стандартному кардиологическому скринингу. Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования, способ формирования выборки подробно приводятся в публикации [5].

Анализировали следующие ассоциативные факторы: возраст, семейный статус, уровень образования, уровень достатка, количество детей, тип жилища; привычку досаливать пищу, мнение о влиянии АД на здоровье (шкала от 1 до 5); информированность о повышенном АД и уровне холестерина, знание своего АД и уровня холестерина, тревогу и/или депрессию по шкале HADS; уровень физической активности, курение, потребление алкоголя; наличие АГ, ССЗ, сахарного диабета (СД) у ближайших родственников; наличие в анамнезе ССЗ (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, ИБС), аритмий, ревматоидного артрита, астмы, бронхита, заболеваний почек, СД; индикаторы качества жизни (EUROQOL-EQ-5D); медикаментозная терапия (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальциевых каналов, диуретики, симпатолитики/спазмолитики (андипал, дибазол, папаверин, папазол), АГП центрального действия, статины, гипогликемическая терапия); ЧСС, индекс массы тела, ожирение, СД, метаболический синдром (МС) по критериям IDF, его компоненты, количество действующих компонентов МС кроме АГ.

Общий сердечно-сосудистый риск (ССР) определяли по шкале SCORE для стран с высоким сердечно-сосудистым риском. К очень высокому сердечно-сосудистому риску относили лиц с ССЗ — перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, стенокардия; СД с 1 и более ФР ССЗ или поражением органов-мишеней, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² или SCORE 10% и более. К высокому риску относили значительное повышение отдельных ФР: общий холестерин — 8,0 ммоль/л и более, АГ 3-й степени, СД без ФР, скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73 м², или SCORE 5–9%. Группу умеренного риска составили лица со SCORE 1–4%; в группу низкого риска вошли лица со SCORE < 1%, а также все лица моложе 40 лет без априорных индикаторов высокого риска.

Низкий уровень физической активности определяли, как менее 150 минут в неделю умеренной или менее 75 минут в неделю интенсивной аэробной физической нагрузки. Курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросивших курить менее 1 года назад. Критериями умеренного и чрезмерного потребления алкоголя считали менее 168 и 168 и более грамм этанола в неделю для мужчин и менее 84 и 84 и более грамм для женщин соответственно. Избыточным потреблением соли считали привычку досаливать пищу. Уровень достатка определялся шкалой от

1 до 5, ранжирующей отклики от «не хватает даже на самое необходимое» до «способны покупать такие вещи, как дом, квартиру, дорогой автомобиль» соответственно. Под общим ожирением понимали индекс массы тела 30 кг/м² и выше.

Анализ данных осуществляли в пакетах статистических программ SPSS (v.13) и R (v.2.15). Сравнение частот проводили с помощью метода χ^2 , а при его неприменимости — точного теста Фишера. Для сравнения непрерывных величин использовали t-тест Стьюдента и тест Манна–Уитни при соответствии фактического распределения нормальному и отклонении от него соответственно. При определении соответствия нормальному распределению опирались на данные визуального анализа гистограммы распределения и теста Колмогорова–Смирнова. Для анализа взаимосвязей использовали метод множественной логистической регрессии с прямым пошаговым отбором факторов (уровень значимости для включения и исключения — 0,05 и 0,1 соответственно). Возраст и уровень достатка вводились в модель в качестве ковариант. Оценивали отношение шансов выявления целевого уровня АД в обследованной выборке в зависимости от значимых факторов с поправкой на другие коварианты с 95% доверительным интервалом.

Результаты

Сравнительная характеристика обследованной выборки в гендерном аспекте представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, женская гипертензивная популяция отличалась от мужской по ряду параметров: в частности, женщины были старше, у них был ниже уровень образования, достатка, АД, сердечно-сосудистого риска, они реже курили, чаще принимали АГП, включая их отдельные классы, принимали большее количество АГП, чаще достигали целевые уровни АД; у женщин чаще встречалось ожирение.

На первом этапе анализа отдельно для мужчин и женщин пошаговым методом построены множественные регрессионные модели с включением всех потенциальных предикторов эффективного контроля АД (табл. 2). В мужской гипертензивной популяции ($\chi^2 = 95,5$; $df = 7$; $p < 0,001$) выявлено 7 факторов, статистически значимо связанных с частотой выявления целевых уровней АД. С более высокими шансами в данном аспекте в порядке убывания значимости ассоциировались — прием АГП и статинов, снижение качества жизни в измерении «трудности в привычной повседневной деятельности», более высокий уровень достатка. Обратную ассоциацию показали возраст, заболевания почек в анамнезе и общее ожирение (табл. 2).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛИЗИРУЕМОЙ ВЫБОРКИ

Факторы	Мужчины	Женщины	p
Возраст, m(se) ¹	50,1 (0,55)	53,4 (0,41)	< 0,001
Пол, %	43,4	56,6	—
Систолическое АД, mmHg, m(se)	150,7 (1,04)	144,4 (0,96)	< 0,001
Диастолическое АД, mmHg, m(se)	94,3 (0,64)	88,7 (0,52)	< 0,001
ЧСС, m(se)	74,3 (0,63)	74,0 (0,54)	0,728
Высшее образование, %	48,5	38,1	0,004
Достаток ниже среднего, %	32,3	53,4	< 0,001
Регулярное курение, %	39,8	9,4	< 0,001
ССЗ, %	20,7	19,0	0,575
Высокий/очень высокий риск, %	63,8	41,3	< 0,001
Гипотензивная терапия, %	49,1	72,5	< 0,001
Гипотензивная терапия (высокий/очень высокий риск), %	58,2	80,0	< 0,001
Достижение целевых уровней АД, %	14,7	33,5	< 0,001
ИАПФ, %	26,9	38,7	0,001
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, %	7,2	12,2	0,023
Бета-блокаторы, %	13,8	24,1	< 0,001
Антагонисты кальция, %	9,3	11,2	0,378
Диуретики, %	15,3	25,0	0,001
Симпатолитики/спазмолитики, %	4,5	8,3	0,037
Количество гипотензивных препаратов, m(se)	0,77 (0,05)	1,20 (0,05)	< 0,001
Статины/Statins, %	6,0	6,0	0,989
Общее ожирение, %	39,2	47,9	0,016
Число компонентов МС кроме АГ, m(se)	1,99 (0,05)	1,94 (0,05)	0,431
Заболевания почек, %	19,8	25,0	0,086

Примечание: АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; среднее (стандартная ошибка среднего).

В женской популяции ($\chi^2 = 142,1$; $df = 4$; $p < 0,001$) выявлено меньше предикторов эффективного контроля АГ: наиболее значимую прямую связь показал прием АГП, в то время как обратную ассоциацию — количество компонентов МС по критериям IDF и возраст соответственно.

Кратко рассмотрим гендерные особенности вклада ведущих факторов модели (табл. 2) в объяснение вариации эффективного контроля АГ. У мужчин ведущий вклад в вариацию исследуемого показателя вносили «прием гипотензивных препаратов» ($59,2 \chi^2$), «возраст» ($11,4 \chi^2$) и «прием статинов» ($9,05 \chi^2$). У женщин почти вся вариация в данном аспекте объяснялась тремя факторами: «прием гипотензивных препаратов», «количество компонентов МС по критериям IDF» и «возраст», частный вклад

которых в общий χ^2 составил — $76,9$; $59,4$ и $5,71 \chi^2$ соответственно.

С целью выяснения характера ассоциации с эффективностью контроля АГ отдельных фармакологических групп АГП и компонентов МС на следующем этапе исследования пошаговым методом были построены поло-специфические модели без включения наиболее значимых композитных факторов — «прием гипотензивных препаратов» и «количество действующих компонентов МС» (табл. 3).

Как видно из таблицы, с более высокими шансами достижения целевых уровней АД у мужчин ($\chi^2 = 81,21$; $df = 14$; $p < 0,001$) ассоциировался прием блокаторов ангиотензиновых рецепторов, симпатолитиков/спазмолитиков, ИАПФ и статинов. Другими предикторами в данном аспекте были:

Таблица 2

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ДАННЫМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ (МОДЕЛЬ 1)

Фактор	χ^2	ОШ (95 % ДИ)	P
Мужчины			
Прием гипотензивных препаратов	30,49	42,4 (11,2–160)	< 0,001
Прием статинов	8,985	6,15 (1,87–20,1)	0,003
Снижение качества жизни (трудности в привычной повседневной деятельности)	6,251	3,27 (1,29–8,27)	0,012
Уровень достатка	4,437	1,50 (1,03–2,18)	0,035
Возраст	10,69	0,93 (0,89–0,97)	0,001
Заболевания почек	6,610	0,25 (0,09–0,72)	0,010
Общее ожирение	6,434	0,36 (0,16–0,79)	0,011
Женщины			
Прием гипотензивных препаратов	44,89	18,2 (7,78–42,4)	< 0,001
Количество компонентов метаболического синдрома по критериям IDF	47,75	0,43 (0,34–0,55)	< 0,001
Возраст	5,508	0,96 (0,93–0,99)	0,019
Уровень достатка	1,739	0,84 (0,65–1,09)	0,187

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; отношение шансов > 1 указывает на прямую, а отношение шансов < 1 — на обратную ассоциацию фактора с эффективностью контроля артериальной гипертензии соответственно; среднее (стандартная ошибка среднего).

снижение качества жизни в измерении «трудности в привычной повседневной деятельности», уровень достатка, наличие ССЗ, малоподвижный тип трудовой деятельности, знание уровня своего холестерина. В свою очередь, общее ожирение, возраст, высшее образование и заболевания почек в анамнезе были обратно связаны с исследуемым показателем.

У женщин ($\chi^2 = 77,42$; $df = 10$; $p < 0,001$) в данном аспекте прямую ассоциацию показал прием ИАПФ, бета-блокаторов и диуретиков (эффект наблюдался только при уровне достатка «средний» или выше), а также знание уровня своего холестерина. Обратную связь продемонстрировали общее ожирение, возраст, повышенный уровень глюкозы и триглицеридов по критериям МС, а также уровень достатка.

Обсуждение

Контроль АГ среди населения остается одной из наиболее актуальных проблем общественного здоровья. Более чем у половины населения РФ на рубеже 45 лет регистрируется АГ [2, 5], лечение которой начинается с немедикаментозных мер, но во многих случаях требуется лекарственная терапия, направленная на достижение целевых уровней АД. Эффективность контроля АГ в популяции во многом зависит от охвата лечением лиц с повышенным АД

и достижения целевых уровней АД на фоне терапии [10]. Современные исследования показывают недостаточный охват населения с АГ медикаментозной терапией, также продолжается поиск мер, направленных на повышение эффективности проводимого лечения [2–5, 11]. Ассоциативный анализ данной проблемы позволяет выяснить, в какой мере достижение целевых уровней АД среди населения связано с действующими социально-демографическими, поведенческими и медицинскими факторами, и помогает выделить направления, требующие внимания медицинских специалистов.

В данной работе изучена роль приема АГП и широкого круга дополнительных характеристик в формировании показателей эффективности контроля АГ в гипертензивной популяции; выявлены отдельные АГП и компоненты МС, ассоциированные с достижением целевых уровней АД; показано, что наиболее часто принимаемые группы АГП в популяции коррелируют с эффективным контролем АГ только у женщин; показана особенность ассоциации диуретиков в зависимости от уровня достатка у женщин; показана важнейшая роль в неэффективном контроле АГ увеличения количества метаболических ФР у женщин; показана неоднозначная роль физической активности на работе у мужчин.

Таблица 3

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПО ДАННЫМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ (МОДЕЛЬ 2)**

Фактор	χ^2	ОШ (95 % ДИ)	P
Мужчины			
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	17,60	12,8 (3,89–42,2)	< 0,001
Снижение качества жизни (трудности в привычной повседневной деятельности)	12,01	5,04 (2,02–12,6)	< 0,001
Уровень достатка	11,26	2,07 (1,35–3,16)	< 0,001
ССЗ	9,765	4,41 (1,74–11,2)	0,002
Статины	7,506	6,07 (1,67–22,0)	0,006
Симпатолитики/спазмолитики	5,981	5,63 (1,41–22,5)	0,015
ИАПФ	5,684	2,67 (1,19–5,97)	0,017
Малоподвижный тип трудовой деятельности	5,289	2,58 (1,15–5,78)	0,022
Знание уровня своего холестерина	4,629	2,55 (1,09–2,56)	0,031
Общее ожирение	6,919	0,33 (0,15–0,76)	0,009
Возраст	5,992	0,95 (0,91–0,99)	0,014
Высшее образование	4,889	0,39 (0,17–0,90)	0,027
Заболевания почек	4,794	0,29 (0,10–0,89)	0,029
Женщины			
ИАПФ	24,19	3,25 (2,03–5,20)	< 0,001
Бета-блокаторы	14,35	2,68 (1,61–4,46)	< 0,001
Диуретики:			
– достаток ниже среднего	0,316	0,84 (0,45–1,56)	0,574
– достаток средний или выше среднего	6,220	2,58 (1,23–5,44)	0,013
Знание уровня своего холестерина	4,940	1,68 (1,06–2,66)	0,026
Глюкоза крови 5,6 ммоль/л и более	7,824	0,50 (0,30–0,81)	0,005
Возраст	6,772	0,96 (0,94–0,99)	0,009
Общее ожирение	6,370	0,55 (0,34–0,87)	0,012
Триглицериды 1,7 ммоль/л и более	4,602	0,58 (0,35–0,95)	0,032
Уровень достатка	4,494	0,95 (0,91–0,99)	0,034

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; отношение шансов > 1 указывает на прямую, а отношение шансов < 1 — на обратную ассоциацию фактора с эффективностью контроля артериальной гипертензии, соответственно; среднее (стандартная ошибка среднего).

Согласно полученным данным, прием АГП был наиболее значимым фактором эффективного контроля АГ как в мужской, так и в женской гипертензивной популяции. Известно, что женщины с АГ чаще мужчин принимают гипотензивные препараты [2–5, 11], и данная закономерность прослеживалась при любом уровне сердечно-сосудистого риска [14]. Наиболее остро проблема охвата гипотензивной терапией стоит среди лиц высокого и очень высокого риска, свыше 40% мужчин и 20% женщин из

которых не принимали АГП в обследованной выборке населения. Особенно тревожная ситуация в данном отношении выявлена у мужчин высокого риска, получали лечение в которой только 37% респондентов [14]. Примечательно, что прием АГП отмечался у довольно большого процента обследованных среднего и низкого риска [14], что также имеет значение, так как даже небольшое повышение АД делает более вероятным развитие ССЗ в более поздние годы жизни [16]. На вероятность приема

АГП влияет ряд факторов, среди которых ключевое значение имеет информированность о повышенном АД [11, 14].

Анализ развернутой модели показал прямые ассоциации с эффективностью контроля АГ приема ИАПФ (оба пола), блокаторов ангиотензиновых рецепторов и симпатолитиков/спазмолитиков — у мужчин, бета-блокаторов и диуретиков у женщин. ИАПФ, бета-блокаторы и диуретики были наиболее часто принимаемыми группами АГП в обследованной популяции независимо от пола [5]. Оказалось, что диуретики демонстрировали ассоциацию с исследуемым показателем только при уровне достатка «средний» или «выше среднего». Согласно действующим рекомендациям по лечению АГ, данная группа АГП не относится к препаратам первой линии и часто назначается в качестве второго или третьего препарата. Зависимость эффекта диуретиков от уровня достатка не исключает возможности того, что по экономическим причинам респонденты могли принимать АГП данной группы менее регулярно или в меньшей дозе.

Мужчины с АГ, принимающие статины, имели в 6 раз больше шансов достичь целевых уровней АД. Ранее было показано, что гиполипидемическая терапия тесно связана с вероятностью приема АГП; данная закономерность сохранялась с учетом наличия сердечно-сосудистых осложнений [14]. Также прием статинов ассоциировался с более высокой вероятностью достижения целевых уровней АД у мужчин с АГ, лечатся медикаментозно [15]. Гипотензивная и гиполипидемическая терапия в качестве критериев своей эффективности опирается на целевые уровни соответствующих ФР, и вполне возможно, что лица, принимающие обе группы препаратов, больше вовлечены в процесс управления своими ФР, лучше понимают цель и критерии эффективности лечения, и соответственно с большей вероятностью достигают целевых уровней АД.

Снижение качества жизни в измерении «трудности в привычной повседневной деятельности» ассоциировалось с более эффективным контролем АГ в мужской гипертензивной популяции. Сообщается о снижении качества жизни в гипертензивной популяции РФ, принимающей АГП, по сравнению с остальными независимо от эффективности лечения [17]. Наблюдаемая нами взаимосвязь была актуальной при поправке на прием АГП. Ранее установлена прямая взаимосвязь между снижением качества жизни в измерении «боль/дискомфорт» с вероятностью выявления целевых уровней АД у мужчин, принимающих АГП [15]. Предположительно, пациенты могут лечить АГ более эффективно, если снижение качества жизни в обсуждаемых измерениях ассоци-

ируют с гипертензией. Природа данной ассоциации, вероятно, будет подробнее изучена в дальнейшем.

Выявлена прямая связь между уровнем достатка у мужчин и вероятностью выявления целевых значений АД. Хотя гипотеза о взаимосвязи данного показателя с вероятностью приема АГП и более эффективного лечения АГ в обследованной популяции ранее не нашла своего подтверждения [14, 15], нельзя исключить проблему низкой приверженности лечению, которая так или иначе связана с экономическими факторами [18].

ССЗ показали прямую связь с эффективностью контроля АГ у мужчин. Ранее установлена прямая ассоциация перенесенного инфаркта миокарда и в меньшей степени мозгового инсульта с шансами приема АГП в мужской гипертензивной популяции [14], что подтверждают результаты недавних исследований [10, 13], демонстрирующих ассоциацию ИБС с частотой приема АГП. Мы не выявили значимой связи ССЗ с эффективностью медикаментозного лечения АГ [15], что несколько контрастирует с данными работ [9, 10], согласно которым при наличии ИБС вероятность эффективного лечения АГ снижалась.

Еще одним фактором, прямо ассоциированным с эффективностью контроля АГ у мужчин, был малоподвижный тип трудовой деятельности. Ранее мы сообщали об обратной ассоциации подвижного типа трудовой деятельности с приемом АГП в женской гипертензивной популяции [14]. Предположительно, в ситуации, когда при исполнении трудовых обязанностей приходится много ходить, вероятность приема АГП может снижаться. Возможно, при малоподвижной работе создается больше условий для приема АГП. Для прояснения природы данной ассоциации нужны дополнительные исследования.

Знание уровня своего холестерина было связано с более высокими шансами эффективного контроля АГ независимо от пола, что еще раз подтверждает важность осведомленности об основных действующих ФР ССЗ с точки зрения возможности их эффективной коррекции.

Остановимся на факторах, связанных с неэффективным контролем АГ. С возрастом у представителей обоих полов вероятность достижения целевых уровней АД снижалась, но в несколько большей мере у мужчин. Следует заметить, что в данную ассоциацию существенным образом вмешивается наличие гипотензивной терапии, так как, по данным грубой оценки, подобная взаимосвязь не выявляется [2]. По данным исследований с возрастом респонденты принимают АГП чаще, но эффективность лечения снижается, причем у мужчин в большей степени [10, 12, 14, 15].

Наличие в анамнезе заболеваний почек ассоциировалось с меньшими шансами достижения целевых уровней АД в мужской популяции, что согласно данным, полученным ранее, объясняется негативным влиянием данного фактора на эффективность медикаментозного лечения АГ [15]. Ренальную патологию и АГ тесно объединяет проблема хронической болезни почек, которая может быть как причиной, так и следствием АГ. Полученные данные объяснимы и подтверждают хорошо известную закономерность о том, что нарушение почечной функции затрудняет эффективное лечение АГ.

Одним из ведущих предикторов недостижения целевых уровней АД у женщин было количество компонентов МС по критериям IDF. Следует заметить, что данный фактор был более значимым, чем МС или его отдельные компоненты. Из последних значимые обратные связи демонстрируют повышенный уровень глюкозы и триглицеридов (по критериям МС), а также общее ожирение, включающее в себя почти все случаи абдоминального ожирения. У мужчин из компонентов МС наиболее представительным предиктором неэффективного контроля АГ, по-видимому, является ожирение. По данным исследований, ожирение значительно снижает эффективность медикаментозного лечения АГ [9, 10, 12]. В этой связи подчеркивается значимость как общего [9, 10, 12], так и абдоминального ожирения [10]. Кроме того, сообщалось о значимой роли в данном аспекте количества действующих компонентов МС [15], а также его отдельных составляющих — высокого уровня глюкозы и триглицеридов [12]. Полученные данные убеждают в том, что важнейшим препятствием для эффективного контроля АГ в женской популяции являются метаболические ФР.

Кратко отметим роль образовательного статуса. Согласно полученным данным, у мужчин с высшим образованием целевые уровни АД выявлялись с меньшей вероятностью по сравнению с менее высоким образовательным статусом. Оказалось, что лица с высшим образованием в обследованной популяции реже принимали АГП [14], что в некоторой мере согласуется с результатами анализа национальной выборки, в которой женщины с менее высоким образовательным статусом были более склонны к приему АГП, чем лица с высшим образованием [12].

В качестве ограничений данного исследования следует отметить его перекрестный дизайн, не позволяющий рассматривать всю совокупность выявленных ассоциаций с причинно-следственной точки зрения. Также в рамках одномоментного исследования не рассматривается ряд клинических характеристик гипотензивной терапии, безусловно,

важных с точки зрения эффективности контроля АГ. Высказанные в данной статье гипотезы носят предположительный характер, а выявленные факты отражают ситуацию в обследованной выборке населения и могут не быть в полной мере представительными для других регионов РФ.

Заключение

Полученные данные демонстрируют, что при повышении охвата населения с АГ гипотензивным лечением увеличение доли лиц, достигающих целевых уровней АД, может быть существенным, однако другим важнейшим вопросом остается эффективность лечения. Наиболее острой проблемой в этой связи остается коррекция поведенческих факторов: нерационального питания и низкой физической активности, приводящих к развитию метаболических нарушений, прежде всего — ожирения. Полученные данные убеждают в целесообразности мер, способствующих повышению информированности об основных ФР ССЗ, большей вовлеченности пациентов в контроль своих ФР, более частому назначению статинов, созданию условий для приема гипотензивных препаратов при так называемых «подвижных» типах трудовой деятельности, дальнейшему развитию инфраструктуры для массового занятия спортом, улучшению экономических условий.

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают глубокую признательность всем участникам исследования ЭССЕ-РФ (г. Томск), усилиями которых были собраны данные, использованные в данной публикации. / The authors express their deep gratitude to all the participants of the ESSE-RF study (Tomsk), whose efforts collected the data used in this publication.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):238–2398. doi:10.1056/NEJMsa053935
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCE-RF. *Cardiovasc Ther Prev.* 2014;13(4):4–14. In Russian].

3. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595 [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(6):5–11. In Russian].
4. Ротарь О. П., Ерина А. М., Бояринова М. А., Могушая Е. В., Колесова Е. П., Толкунова К. М. и др. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты Российской акции скрининга МММ2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):7–13. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014 [Rotar OP, Erina AM, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Kolesova EP, Tolkunova KM et al. Hypertension control during the covid-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. *Russ J Cardiol*. 2022;27(4):7–13. In Russian].
5. Чазова И. Е., Трубочева И. А., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Серебрякова В. Н., Кавешников В. С. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. *Системные гипертензии*. 2013;10(4):30–37 [Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Serebriakova VN, Kaveshnikov VS. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in siberian federal district. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertensions*. 2013;10(4):30–37. In Russian].
6. Трубочева И. А., Перминова О. А., Шатров С. В., Карпов Р. С., Гафаров В. В. Информированность и артериальная гипертензия у взрослого населения г. Томска (популяционное выборочное исследование). *Сибирский медицинский журнал* (г. Томск). 2004;19(4):75–81. [Trubacheva IA, Perminova OA, Shatrov SV, Karpov RS, Gafarov VV. Knowledge and arterial hypertension in adult population of Tomsk (population sampling study). *Sib Med J*. 2004;19(4):75–81. In Russian].
7. Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П., Барбараш О. Л. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):63–67 [Krivoshapova KE, Tsygankova DP, Barbarash OL. Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertensions*. 2018;15(1):63–67. In Russian].
8. Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии в красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):551–559. doi:10.1111/jch.12372 [Grinshtein YuI, Petrova MM, Shabalin VV, Ruf RR, Balanova YuA, Evstifeeva SE et al. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):551–559. In Russian].
9. Смирнова Е. А., Тереховская Ю. В., Молодцова А. А., Якушин С. С., Епихина Е. А., Бирюкова Ж. А. и др. Артериальная гипертензия в Рязанской области: данные третьего среза исследования эпоха. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):49–53. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-49-53 [Smirnova EA, Terekhovskaya YuV, Molodtsova AA, Yakushin SS, Yepikhina EA, Biryukova ZHA et al. Arterial hypertension in Ryazan region: data of the third section of the EPOHA study. *Russ J Cardiol*. 2019;24(6):49–53. In Russian].
10. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 study). *Rat Pharmacother Cardiol*. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
11. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в Российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):164–174. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003 [Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovasc Ther Prev*. 2021;20(5):164–174. In Russian].
12. Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. А., Деев 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. *Cardiovasc Ther Prev*. 2018;17(4):53–60. In Russian].
13. 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. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):98–108. In Russian].
14. Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубочева И. А. Анализ факторов, ассоциированных с вероятностью приема гипотензивных препаратов в популяции больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):73–77. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-73-77 [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Analysis of factors, associated with the probability of antihypertensive medication in the population of patients with arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2019;24(6):73–77. In Russian].
15. Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубочева И. А. Детерминанты контроля артериальной гипертензии в гипертензивной популяции, получающей медикаментозную терапию. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):26–35. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-26-35 [Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Determinants of arterial hypertension control in the hypertensive population receiving medical therapy. *Compl Iss Cardiovasc Dis*. 2022;11(1):26–35. In Russian].
16. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular survey methods*, 2nd edn. 1982. World Health Organization, Geneva, p. 124–127.
17. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Евстифеева С. Е. и др. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России — есть ли связь со статусом лечения? (По данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(9):7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-7-13 [Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, Evstifeeva SE et al. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia — is there relation to treatment? (By data from populational study ESSE-RF). *Russ J Cardiol*. 2016;21(9):7–13. In Russian].
18. Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А., Евстифеева С. Е., Ротарь О. П., Жернакова Ю. В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечнососудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29–37.

doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37 [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Rotar OP, Zhernakova YuV et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. Cardiovas Ther Prev. 2016;15(4):29–37. In Russian].

Информация об авторах

Кавешников Владимир Сергеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения популяционной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-0211-4525, e-mail: kave@ngs.ru;

Трубачева Ирина Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-организационной работе, руководитель отделения популяционной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-1063-7382, e-mail: tia@cardio-tomsk.ru;

Серебрякова Виктория Николаевна — кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-9265-708X, e-mail: vsk75@yandex.ru.

Author information

Vladimir S. Kaveshnikov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Population Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-0211-4525, e-mail: kave@ngs.ru;

Irina A. Trubacheva, MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, Head of the Department of Population Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-1063-7382, e-mail: tia@cardio-tomsk.ru;

Victoria N. Serebryakova, MD, PhD, Head of the Laboratory of Registers of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-9265-708X, e-mail: vsk75@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1–053.9:615.03

Анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности и их соответствие критериям STOPP/START

А. И. Кочетков¹, С. В. Батюкина¹, Н. А. Шаталова¹,
В. А. Дё¹, И. С. Куликов¹, Н. А. Араблинский²,
Н. Ю. Воеводина³, В. Р. Шастина⁴, С. В. Горбатенкова⁴,
М. С. Черняева⁴, О. Д. Остроумова^{1,5}, Д. А. Сычев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Городское бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва,
Россия, 125993.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию

27.06.22 и принята к печати 27.07.22.

Резюме

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) часто сочетается с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), является одним из ведущих модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП), а прогрессирование почечной дисфункции служит мощным предиктором дебюта ФП у пациентов с повышенным артериальным давлением. Нерациональное назначение лекарственных средств (ЛС) является ФР нежелательных лекарственных реакций, что особенно значимо для пожилых пациентов и ведет к повышению риска неблагоприятных клинических исходов. **Цель исследования** — проанализировать соответствие фармакотерапии критери-

ям STOPP/START у коморбидных пациентов пожилого возраста с АГ и сочетанными СД2, ХБП и ФП, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре. **Материалы и методы.** Включены данные историй болезни 1600 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с АГ и/или ФП, поступивших в многопрофильные стационары г. Москвы в период с 1 июля 2018 года по 30 июня 2019 года. Пациенты были разделены на две группы — (1) АГ в сочетании с ФП ($n = 822$, женщины — 73 %, медиана возраста 87 [79; 90]) и (2) контрольную группу ($n = 778$, женщины — 79,9 %, медиана возраста 78 [71; 85]). Оценка назначения ЛС производилась по STOPP/START критериям. **Результаты.** Количество пациентов, которым не были назначены рекомендованные лекарственные препараты, было статистически значимо ($p < 0,001$) выше в группе АГ + ФП (785 человек, 95,5 %) по сравнению с контрольной группой (623 человека, 80,1 %). Количество пациентов, которым были назначены потенциально не рекомендованные ЛС, аналогично было статистически значимо ($p < 0,001$) выше в группе АГ + ФП (439, 53,4 %) по сравнению с контрольной группой (328, 42,2 %). Наиболее часто встречающимися START критериями являлись: 1) статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания (в группе АГ + ФП — 672, 81,8 % от количества пациентов в группе; в контрольной группе — 464, 59,6 %; $p < 0,001$); 2) клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (соответственно 324, 39,4 % и 237, 30,5 %; $p < 0,001$); 3) варфарин/прямые оральные антикоагулянты при ФП (в группе АГ + ФП — 294, 35,8 %).

Наиболее часто встречающимися STOPP критериями являлись: 1) препараты, способные усилить запор при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива (в группе АГ + ФП — 160, 19,5 % от количества пациентов в группе; в контрольной группе — 47,6 %; $p < 0,001$); 2) ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (соответственно 111, 13,5 % и 74, 9,5 %; $p = 0,013$); 3) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с гиперкалиемией (соответственно, 26, 3,2 % и 94, 12,1 %; $p < 0,001$). Сходные результаты были получены при анализе подгрупп АГ + ФП с сопутствующим СД2, ХБП и без таковых. **Выводы.** Полученные результаты диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ и сочетанными заболеваниями в условиях стационара. На практике чаще встречаются START критерии, а не STOPP; то есть в реальности чаще не производится назначения необходимых ЛС там, где они показаны, и относительно редко назначаются препараты с неблагоприятным профилем безопасности у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пожилой возраст, коморбидность, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, STOPP/START критерии, фармакотерапия, нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Кочетков А. И., Батюкина С. В., Шаталова Н. А., Дё В. А., Куликов И. С., Араблинский Н. А., Воеводина Н. Ю., Шастина В. Р., Горбатенкова С. В., Черняева М. С., Остроумова О. Д., Сычев Д. А. Анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности и их соответствие критериям STOPP/START. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):557–572. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-557-572

Analysis of the structure of drug prescriptions in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation in conditions of comorbidity and their compliance with the STOPP/START criteria

A. I. Kochetkov¹, S. V. Batyukina¹, N. A. Shatalova¹, V. A. De¹, I. S. Kulikov¹, N. V. Arablinsky², N. Yu. Voevodina³, V. R. Shastina⁴, S. V. Gorbatenkova⁴, M. S. Chernyaeva⁴, O. D. Ostroumova^{1, 5}, D. A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ Veterans Hospital No 2, Moscow, Russia

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga D. Ostroumova,
Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education,
2/1, bldg. 1 Barrikadnaya str.,
Moscow, 125993 Russia.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 27 June 2022;
accepted 29 July 2022.

Abstract

Background. Arterial hypertension (AH) is often associated with type 2 diabetes mellitus (DM2), is one of the leading modifiable risk factors for cardiovascular disease, atrial fibrillation (AF), chronic kidney disease (CKD). Progression of renal dysfunction is a powerful predictor of the onset of AF in patients with high blood pressure. Irrational prescription of drugs is a risk factor for adverse drug reactions, which is especially important for elderly patients and leads to an increased risk of adverse clinical outcomes. **Objective.** To analyze the concordance of pharmacotherapy with the STOPP/START criteria in comorbid elderly patients with AH and combined DM2, CKD and AF treated in a multidisciplinary hospitals. **Design and methods.** Included data from medical records of 1600 patients aged ≥ 65 years with AH and/or AF admitted to multidisciplinary hospitals in Moscow from July 1, 2018 to June 30, 2019. Patients were divided into two groups — (1) AH in combination with AF (n = 822, women — 73%, median age 87 [79; 90]) and (2) control group (n = 778, women — 79,9%, median age 78 [71; 85]) Evaluation of the appointment of drugs was made according to the “STOPP/START” criteria. **Results.** The number of patients who were not prescribed the recommended drugs was statistically significant ($p < 0,001$) and higher in the AH + AF group (785 people, 95,5%) compared to the control group (623 people, 80,1%). The number of patients who were prescribed potentially non-recommended drugs was similarly statistically significant ($p < 0,001$) higher in the AH + AF group (439, 53,4%) compared to the control group (328, 42,2%). The most common START criteria were: 1. Statins with a documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease (in the AH + AF group — 672, 81,8% of the number of patients in the group; in the control group — 464, 59,6%; $p < 0,001$) 2. Clopidogrel in patients with ischemic stroke or a history of peripheral vascular disease (c respectively, 324, 39,4% and 237, 30,5%; $p < 0,001$) 3. Warfarin/direct oral anticoagulants in AF (in the group AG + FP — 294, 35,8%). The most common STOPP criteria were: 1. Drugs that can increase constipation in chronic constipation, if there is a more suitable alternative (in the AH + AF group — 160, 19,5% of the number of patients in the group; in the control group — 47,6%; $p < 0,001$). 2. Drugs with anticholinergic activity in chronic constipation (respectively, 111, 13,5% and 74, 9,5%; $p = 0,013$). 3. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in patients with hyperkalemia (respectively, 26, 3,2% and 94, 12,1%; $p < 0,001$). Similar results were obtained in the analysis of subgroups of AH + AF with concomitant DM2, CKD and without them. **Conclusions.** The results obtained dictate the need to optimize pharmacotherapy in elderly and

very old patients with AH and comorbidities in a hospital setting. In practice, START criteria are more common than STOPP, that is, in reality, the necessary drugs are often not prescribed where they are indicated and drugs with an unfavorable safety profile are prescribed relatively rarely in elderly and senile patients.

Key words: old age, comorbidity, arterial hypertension, atrial fibrillation, STOPP/START criteria, pharmacotherapy, adverse drug reactions

For citation: Kochetkov AI, Batyukina SV, Shatalova NA, De VA, Kulikov IS, Arablinsky NV, Voevodina NYu, Shastina VR, Gorbatenkova SV, Chernyaeva MA, Ostroumova OD, Sychev DA. Analysis of the structure of drug prescriptions in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation in conditions of comorbidity and their compliance with the STOPP/START criteria. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):557–572. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-557-572

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, и ее распространенность и тяжесть увеличиваются с возрастом [1]. Так, в возрасте до 60 лет АГ в среднем встречается у 27 % у пациентов, а в популяции пациентов 65 лет и старше ее распространенность достигает 70 % [2–5]. И по прогнозам встречаемости АГ будет продолжать расти по мере общемирового тренда к старению населения [1].

Возраст представляет собой один из центральных ФР увеличения количества у пациента сочетанных заболеваний, то есть бремени полиморбидности [6, 7]. Наличие сочетанных заболеваний ведет к сложностям в выборе оптимальной стратегии терапии, увеличению количества назначаемых лекарственных средств (ЛС) — полипрагмазии, амплификации риска преждевременной смерти, инвалидизации и существенно снижает качество жизни пациентов [8].

Одним из тесно взаимосвязанных с АГ заболеваний, прежде всего за счет наличия большого количества общих ФР, является сахарный диабет 2-го типа (СД2), который автоматически переводит пациента в категорию высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска, существенно ухудшает прогноз больных и повышает показатели их смертности более чем в 7 раз [9, 10]. АГ способствует развитию и прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений СД2, усугубляет ассоциированные с ним поражения сердца и почек, способствуя развитию сердечной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП) [11]. В действующих клинических рекомендациях по АГ [9] в раздел ассоциированных клинических состояний впервые внесена фибрилляция предсердий (ФП), которая также несет за собой ухудшение прогноза для пациента, особенно пожилого возраста, прежде всего в силу повышения риска развития когнитивных нарушений, хронической сердечной недостаточности и кардиоэмболического подтипа инсульта. АГ представляет собой одно из наиболее распространенных сочетанных

заболеваний и ФР у пациентов с ФП, встречаясь у них в 49–90 % случаев [12].

Как известно, АГ также является важным ФР развития ХБП, а прогрессирование почечной дисфункции служит мощным предиктором дебюта ФП у пациентов с повышенным артериальным давлением, независимо от наличия гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия [12]. Аналогичным образом СД2 и АГ существенно повышают риск ХБП: на долю СД приходится 40 % случаев терминальной стадии почечной недостаточности, а еще приблизительно 30 % случаев последней связаны с АГ [13].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость повышения эффективности стратегий ведения коморбидных пациентов с АГ с сочетанным СД2, ФП и ХБП, особенно среди пациентов пожилого возраста. Согласно современным подходам, в такой ситуации на первый план выходит пациент-ориентированный подход взамен традиционного нозологического принципа назначения терапии, а также необходимость борьбы с полипрагмазией [14, 15].

На сегодняшний день разработан ряд «инструментов», позволяющих оптимизировать фармакотерапию у пациентов пожилого возраста и снизить риски полипрагмазии [15]. Среди них одними из наиболее удобных и применимых в условиях клинической практики являются критерии STOPP (The Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) и START (The Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment) [16], которые рекомендованы для выявления пожилых пациентов, находящихся в группе риска нежелательных реакций в виду нерационально назначенной фармакотерапии, уменьшения количества одновременно назначаемых ЛС и тем самым — оптимизации медикаментозного лечения в данной группе больных.

Целью настоящей работы явился анализ соответствия фармакотерапии критериям STOPP/START у коморбидных пациентов пожилого возраста с АГ и сочетанными СД2, ХБП и ФП, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Исследование представляло собой ретроспективный анализ историй болезни двух многопрофильных стационаров г. Москвы, в которых, помимо прочего, имелся плановый канал госпитализации. В работу вошли данные историй болезни 1600 пациентов в возрасте 65 лет и старше, страдающих АГ и проходивших стационарное лечение в терапевтическом, кардиологическом, неврологическом и эндокринологическом отделении в период с 01 июля 2018 по 30 июня 2019 года. Критериями включения являлись: 1) наличие АГ и/или ФП; 2) возраст пациентов на момент поступления в стационар ≥ 65 лет. В исследование последовательно включались данные всех пациентов, госпитализированных за указанный временной период и удовлетворяющих описанным критериям включения. В рамках работы проводился анализ соответствия лекарственных назначений критериям STOPP/START [15].

Статистическая обработка результатов выполнялась в программном пакете IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась посредством критерия Шапиро–Уилка. Описание выборки для ненормально распределенных переменных проводилось в виде расчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75), для нормально распределенных переменных — путем определения среднего значения (M) и стандартного отклонения (standard deviation, SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера. Оценка различий ненормально распределенных показателей проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни, различия между переменными, распределение которых подчинялось нормальному распределению, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

За период с 1 июля 2018 года по 30 июня 2019 года в терапевтическое, кардиологическое, неврологическое и эндокринологическое отделения многопрофильных стационаров г. Москвы поступило 1600 пациентов в возрасте 65 лет и старше, имевших АГ, в том числе с ФП. На первом этапе все пациенты были разделены на две группы: (1) больные с наличием АГ в сочетании с ФП и (2) контрольная группа — пациенты с прочими вариантами сопутствующих заболеваний и их сочетаний, но не имеющие ФП. Характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

В группе пациентов с АГ в сочетании с ФП, по сравнению с контрольной группой, пациенты были

статистически старше, имели более высокий уровень креатинина крови, более низкую скорость клубочковой фильтрации, у них статистически значимо чаще встречались ХБП 3а стадии, хроническая сердечная недостаточность, анемия, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, инсульт и инфаркт миокарда в анамнезе. В контрольной группе обращает на себя внимание статистически значимо более высокая частота СД2 и ожирения. Максимальное количество одновременно назначенных препаратов было больше в основной группе (7 [6; 9]) по сравнению с контрольной (7 [5; 9]) ($p < 0,001$).

В основной группе пациентов было обнаружено статистически значимо большее количество STOPP и START критериев. Сравнительная характеристика наиболее часто встречающихся критериев STOP и START (частота которых составляет $\geq 10\%$ как минимум в одной из групп) представлена в таблицах 2 и 3.

Среди проанализированных данных историй болезни в число самых часто встречающихся критериев STOPP в группе АГ + ФП входит назначение при хроническом запоре ЛС, которые способны его усилить (160 критериев [19,5%]), а также использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с гиперкалиемией (26 критериев [3,2%]). В контрольной группе чаще всего отмечалось назначение ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с гиперкалиемией (94 критерия [12,1%]) и использование препаратов сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при СД2 (80 критериев, [10,3%]).

Среди наиболее часто встречаемых критериев START в обеих группах можно отметить отсутствие назначения статинов пациентам, имеющим в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания (в группе с АГ + ФП — 672 критерия [81,8%], в контрольной группе — 34 [59,6%]), а также отсутствие клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (в группе с АГ + ФП — 324 [39,4%], в контрольной группе — 237 [30,5%]). Кроме того, в группе пациентов с АГ + ФП наблюдается довольно высокая распространенность неназначения варфарина / прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) при ФП (294 [35,8%]). Здесь важно также отметить, что среди пациентов с ФП противопоказаний к назначению варфарина/ПОАК не имелось.

На втором этапе исследования мы провели анализ частоты и структуры STOPP/START критериев в зависимости от наличия сопутствующего СД2

ИСХОДНАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

Критерий	Группа 1 АГ + ФП (n = 822)	Группа 2 Контроль (n = 778)	P
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	87 [79; 90]	78 [71; 85]	< 0,001*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	600 (73 %)/ 222 (27 %)	622 (79,9%) / 156 (20,1 %)	0,001*
ИМТ, кг/м ² Me [Q1; Q3]	28 [24,8; 31,6]	29,4 [25,7; 33,1]	< 0,001*
САД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	140 [130; 150]	140 [130; 150]	0,975
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [80; 80]	80 [80; 85]	0,065
ЧСС, уд/мин, Me [Q1; Q3]	78 [68; 89]	76 [68; 85]	0,036*
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	95,4 [83,5; 110]	92,7 [80,2; 107]	0,002*
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me [Q1; Q3]	52 [43; 60]	54,2 [44; 65,3]	< 0,001*
Калий, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,5 [4,2; 4,9]	4,4 [4,1; 4,7]	0,009*
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,7 [4; 5,6]	5,1 [4,1; 6,0]	< 0,001*
Глюкоза, ммоль, Me [Q1; Q3]	5,2 [4,8; 6,0]	6,6 [5,4; 7,9]	< 0,001*
Гемоглобин, г/л,	122 [111; 134]	125 [115; 136]	0,001*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л,	212 [176; 261]	224,5 [164,3; 284]	0,491
Общий белок, г/л,	68,1 [64,7; 71,1]	69,2 [65,5; 62,6]	0,571
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	14 [10; 21]	17 [11,8; 26]	0,001*
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	20 [17; 24,3]	19 [15; 24,3]	0,208
Билирубин общий, мкмоль/л	13,2 [9,1; 17,7]	11,7 [7,9; 18,1]	0,689
Билирубин прямой, мкмоль/л	3 [2,2; 4,1]	2,6 [1,8; 3,9]	0,872
Билирубин не прямой, мкмоль/л	9,7 [6,6; 13,8]	8,4 [5,8; 14,1]	0,858
АГ, абс. (%)	822 (100%)	778 (100%)	–
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	361 (43,9%)	0	–
Постоянная форма ФП, абс. (%)	402 (48,9%)	0	–
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	59 (7,2%)	0	–
Средний балл по CHA(2) DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5; 7]	–	–
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	3 [3; 4]	–	–
ХБП IIIa стадия, абс. (%)	344 (41,8%)	267 (35,2%)	0,006*
ХБП IIIb стадия, абс. (%)	221 (26,9%)	181 (23,3%)	0,095
ХБП IV стадия, абс. (%)	45 (5,5%)	29 (3,7%)	0,096
ХБП V стадия, абс. (%)	4 (0,5%)	2 (0,3%)	0,733
ИБС: стенокардия, абс. (%)	267 (3,5%)	316 (40,6%)	< 0,001*
ПИКС, абс. (%)	270 (32,8%)	188 (24,2%)	< 0,001*
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	278 (33,8%)	164 (21,1%)	< 0,001*
ХСН ФК I–IV NYHA, абс. (%)	788 (95,9%)	451 (58%)	< 0,001*
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	75 (9,1%)	91 (11,7%)	0,101
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	622 (75,7%)	339 (43,6%)	< 0,001*
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	84 (10,2%)	18 (2,3%)	< 0,001*
ХСН ФК IV NYHA, абс. (%)	7 (0,9%)	3 (0,4%)	0,387

Продолжение таблицы 1

Критерий	Группа 1 АГ + ФП (n = 822)	Группа 2 Контроль (n = 778)	P
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, абс. (%)	250 (30,4 %)	131 (16,8 %)	< 0,001*
Заболевания периферических артерий, абс. (%)	121 (14,7 %)	101 (13 %)	0,315
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК, абс. (%)	145 (17,6 %)	78 (10 %)	< 0,001*
ДГПЖ, абс. (%)	126 (56,8 %)	63 (40,4 %)	< 0,001*
СД, абс. (%)	270 (32,8 %)	752 (96,7 %)	< 0,001*
Анемия, абс. (%)	240 (29,2 %)	112 (14,4 %)	< 0,001*
Ожирение I–III ст., абс. (%)	301 (36,6 %)	347 (45,5 %)	0,001*
Ожирение I ст., абс. (%)	200 (24,3 %)	215 (27,6 %)	0,132
Ожирение II ст., абс. (%)	70 (8,5)	98 (12,6 %)	0,008*
Ожирение III ст., абс. (%)	31 (3,8 %)	39 (5 %)	0,225
Избыточная масса тела, абс. (%)	305 (37,1 %)	243 (31,2 %)	0,013*
Дефицит массы тела, абс. (%)	12 (1,5 %)	6 (0,8 %)	0,192
Индекс коморбидности по Charlson, баллы, Me [Q1; Q3]	7 [6; 8]	6 [5; 8]	0,015*
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Me [Q1; Q3]	7 [6; 9]	7 [5; 9]	< 0,001*
Количество пациентов, у которых выявлены критерии START, абс. (%)	785 (95,5 %)	623 (80,1 %)	< 0,001*
Количество пациентов, у которых выявлены критерии STOPP, абс. (%)	439 (53,4 %)	328 (42,2 %)	< 0,001*
Общее количество обнаруженных критериев START, абс.	2146	1542	< 0,001*
Общее количество обнаруженных критериев STOPP, абс.	727	633	< 0,001*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); ДПК — двенадцатиперстная кишка; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; СД — сахарный диабет; * — различия между группами статистически значимы.

и стадии ХБП. При анализе подгрупп были получены результаты, сходные с аналогичными на первом этапе работы. Для пациентов с ХБП и без таковой распределение наиболее часто встречающихся STOPP и START критериев (частота которых составляет $\geq 10\%$ как минимум в одной из групп) представлено в таблицах 4 и 5, для пациентов с СД2 и без такового в таблицах 6 и 7.

Обсуждение

Нерациональное назначение ЛС является ФР нежелательных лекарственных реакций, что осо-

бенно значимо для пожилых пациентов (то есть относящихся к возрастной категории 65 лет и старше) и ведет к повышению риска неблагоприятных клинических исходов [17]. Как указывалось выше, пожилые лица особенно восприимчивы к ятрогенным осложнениям ввиду изменения процессов биотрансформации и элиминации ЛС, а также возраст-ассоциированного увеличения числа сопутствующих заболеваний, особое значение среди которых имеет АГ, представляющая собой одновременно и самостоятельное заболевание и ФР развития прочих ассоциированных клинических состояний,

Таблица 2

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАВШИЕСЯ STOPP КРИТЕРИИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Критерий	Группа АГ + ФП абс. (% всех обнару- женных критериев STOPP; % от общего количества больных группы)	Контрольная группа абс. (% всех обнаруженных кри- териев STOPP; % от общего количества больных группы)	P
Препараты, способные усилить запор (напри- мер, антихолинергические препараты; пе- роральные железосодержащие препараты; опиаты; верапамил; антациды, содержащие алюминий) при хроническом запоре, если име- ется более подходящая альтернатива	160 (22 %; 19,5 %)	47 (7,4 %; 6 %)	< 0,001*
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	111 (15,3 %; 13,5 %)	74 (11,7 %; 9,5 %)	0,013*
ИАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецеп- торов у пациентов с гиперкалиемией	26 (3,6 %; 3,2 %)	94 (14,8 %; 12,1 %)	< 0,001*
Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, гли- мепирид) при СД2 (риск длительной гипогли- кемии)	22 (3 %; 2,7 %)	80 (12,6 %; 10,3 %)	< 0,001*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ЛС — лекарственные средства; ИАПФ — ин-
гибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СД2 — сахарный диабет; * — различия между группами статистически значимы.

Таблица 3

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАВШИЕСЯ START КРИТЕРИИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Критерий	Группа АГ + ФП абс. (% всех обнару- женных критери- ев START; % от общего количества больных группы)	Контрольная группа абс. (% всех обнару- женных критери- ев START; % от общего количества больных группы)	P
Статины при документированной истории коронар- ного, церебрального или периферического сосудисто- го заболевания, где функциональный статус пациен- та остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни — более 5 лет	672 (31,3 %; 81,8 %)	464 (30,1 %; 59,6 %)	< 0,001*
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	324 (15,1 %; 39,4 %)	237 (15,4 %; 30,5 %)	< 0,001*
Варфарин/ПОАК при ФП	294 (13,7 %; 35,8 %)	—	< 0,001*
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	158 (7,4 %; 19,2 %)	80 (5,2 %; 10,3 %)	< 0,001*
Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	132 (6,2 %; 16,1 %)	66 (4,3 %; 8,5 %)	< 0,001*
Аспирин при ИБС с синусовым ритмом	25 (1,2 %; 3 %)	132 (8,6 %; 17 %)	< 0,001*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ПОАК — прямые оральные антикоагулян-
ты; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — различия между группами статистически значимы.

Таблица 4

**НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАВШИЕСЯ STOPP КРИТЕРИИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Критерий	Группа АГ + ФП в сочетании с ХБП С3а, С3б, С4, С5 абс. (% от общего количества больных группы), n = 596	Группа АГ + ФП без ХБП абс. (% от общего количества больных группы), n = 206	P
Препараты, способные усилить запор (например, антихолинергические препараты; пероральные железосодержащие препараты; опиаты; верапамил; антациды, содержащие алюминий) при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	130 (22 %)	26 (13 %)	0,005*
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	86 (14 %)	21 (10 %)	0,137

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ЛС — лекарственные средства; * — различия между группами статистически значимы.

Таблица 5

**НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАВШИЕСЯ START КРИТЕРИИ
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Критерий	Группа АГ + ФП в сочетании с ХБП С3а, С3б, С4, С5 абс. (% от общего количества боль- ных группы), n = 596	Группа АГ + ФП без ХБП абс. (% от общего количества больных группы), n=206	P
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни — более 5 лет	494 (83 %)	106 (51,5 %)	< 0,001*
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	244 (41 %)	70 (34 %)	0,078
Варфарин/ПОАК при ФП	216 (36 %)	66 (32 %)	0,276
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	114 (19 %)	43 (21 %)	0,586
Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	94 (16 %)	33 (16 %)	0,933

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; * — различия между группами статистически значимы.

Таблица 6

**НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАВШИЕСЯ STOPP КРИТЕРИИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

Критерий	Группа АГ + ФП в сочетании с СД2 абс. (% от общего количества боль- ных группы), n = 270	Группа АГ + ФП без СД2 абс. (% от общего количества больных группы), n = 552	P
1. Препараты, способные усилить запор (напри- мер, антихолинергические препараты; пероральные железосодержащие препараты; опиаты; верапамил; антациды, содержащие алюминий) при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	39 (14,4 %)	121 (22 %)	0,018*
2. ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	29 (11 %)	82 (15 %)	0,105

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ЛС — лекарственные средства; * — различия между группами статистически значимы.

Таблица 7

**НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАВШИЕСЯ START КРИТЕРИИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

Критерий	Группа АГ + ФП в сочетании с СД2 абс. (% от общего количества больных группы), n = 270	Группа АГ + ФП без СД2 абс. (% от общего количества больных группы), n = 552	P
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни — более 5 лет	195 (72,2 %)	477 (86 %)	< 0,001*
Варфарин при ФП	110 (41 %)	184 (33 %)	0,029*
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	88 (32 %)	236 (43 %)	0,04*
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	53 (19 %)	106 (19 %)	0,884
Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	38 (14 %)	94 (17 %)	0,278

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; * — различия между группами статистически значимы.

в том числе ХБП и ФП (которая в настоящее время рассматривается в числе симптоматических заболеваний у пациентов с АГ) [9, 14]. Не менее значимой проблемой современного здравоохранения является СД2 с его неуклонно растущей распространенностью, взаимосвязью с исключительно высоким сердечно-сосудистым риском, прогрессирующим поражением органов-мишеней, включая сердце, сосудистое русло и почки [10]. Неблагоприятные лекарственные реакции в той или иной степени входят в число причин госпитализаций пожилых пациентов примерно в 30 % случаев, значительно повышают частоту обращений больных за неотложной медицинской помощью и повышают госпитальную заболеваемость и смертность [18].

Ввиду высокой значимости аспектов безопасности фармакотерапии в гериатрической популяции пациентов проводится активная работа по разработке алгоритмов, позволяющих выявить нерациональные стратегии фармакотерапии у пожилых лиц и своевременно их скорректировать. В частности, в 2010 году были опубликованы STOPP/START критерии, разработанные специально для использования в рамках клинической практики и отличающиеся большей чувствительностью в отношении ошибок назначения ЛС у пожилых больных, по сравнению с имевшимися ранее инструментами [19]. В 2014 году данные критерии были пересмотрены и обновлены, что повысило их диагностическую точность и удобство применения в практической деятельности [20].

Исходя из представленных выше данных, нами проведено исследование по анализу лекарственных назначений и их соответствию критериям STOPP/START у пациентов в возрасте 65 лет и старше, госпитализированных в многопрофильные стационары (терапевтическое, кардиологическое, эндокринологическое, неврологическое отделения) в период с 1 июля 2018 года по 30 июня 2019 года.

На первом этапе исследования при сравнительном анализе группы пациентов с АГ и ФП с контрольной группой было обнаружено, что в структуре STOPP критериев первое место занимало назначение при хроническом запоре препаратов, способных его усилить, включая антихолинэргические ЛС. Хронический запор — это состояние, при котором в течение длительного времени (месяцев, лет) нет ежедневного самостоятельного стула и (или) когда дефекация сопровождается натуживаниями, потугами [21]. Распространенность хронических запоров среди населения достигает 12–19 %, при этом большую часть составляют лица пожилого и старческого возраста, преимущественно женщины [22, 23].

Хронические запоры оказывают многообразные негативные эффекты, снижая качество жизни пожилого больного, нарушая моторику и опорожнение желудка и потенциально способствуя изжоге, тошноте и рвоте. Хронические запоры также ведут к интенсификации всасывания ЛС в кишечнике, тем самым влияя на фармакокинетический профиль препаратов [24, 25]. Антихолинэргические ЛС блокируют эффекты ацетилхолина на уровне мускариновых рецепторов, иными словами, служат антагонистами мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторами). Существуют классические М-холиноблокаторы (например, атропин) и ЛС с антихолинэргическими эффектами (например, амитриптилин, аминазин, димедрол, прокаиамид, прометазин), и все данные ЛС также способны угнетать моторику желудочно-кишечного тракта и усугублять имевшиеся ранее явления обстипации [15]. В связи с этим следует избегать назначения подобных ЛС пожилым пациентам в условиях предсуществующего запора.

В группе пациентов с АГ + ФП в 3,2 % случаев, а в контрольной группе у 12,1 % больных было выявлено назначение ИАПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с гиперкалиемией. Гиперкалиемия представляет собой хорошо известную нежелательную лекарственную реакцию на фоне применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [9, 26]. Гиперкалиемия представляет собой независимый предиктор повышенного риска госпитальной смертности ввиду индукции жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (примерно 2/3 из них ассоциируются с летальным исходом), а также повышения риска острого повреждения почек [27]. В силу этого возникающая гиперкалиемия требует немедленной коррекции, а ЛС, ведущие к ее развитию, в ситуации, если у больного уже есть исходное повышение калия крови, к назначению не рекомендуются.

Наконец, среди нерационально назначенных ЛС необоснованно назначение производных сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при СД2, также назначение производных сульфонилмочевины II поколения глибенкламида и хлорпропамида. При использовании данных сахароснижающих ЛС повышается риск гипогликемии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, поэтому их назначение нельзя считать оптимальным [28]. Гипогликемические состояния ассоциируются с проаритмогенным эффектом, повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда, ведут к развитию и прогрессированию когнитивных нарушений, включая деменцию, увеличивают риск падений и пере-

ломов, а также взаимосвязаны с повышенной сердечно-сосудистой и общей смертностью больных старших возрастных групп [29, 30].

При сравнительном анализе группы пациентов с АГ и ФП с контрольной группой было обнаружено, что самым часто встречающимся START критерием (в обеих группах) является отсутствие назначения статинов пациентам с анамнезом сердечно-сосудистых и/или церебральных заболеваний (соответственно 81,8 % и 59,6 % пациентов в группах). Здесь следует отметить, что статинотерапия обеспечивает существенное и доказанное во множестве работ улучшение прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), снижая сердечно-сосудистую смертность на 42 % и на 30 % смертность от всех причин [31]. В рандомизированных клинических исследованиях доказана высочайшая эффективность статинов с точки зрения уменьшения риска коронарных и цереброваскулярных событий — инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, нестабильной стенокардии, ишемических инсультов у больных с ИБС, включая лиц с сочетанными заболеваниями и СД2 [32–34].

Принципиально важно подчеркнуть, что необходимость статинотерапии постулируется в ведущих клинических рекомендациях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Так, в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по стабильной ИБС (2020) [35] указано, что назначение статинов показано всем пациентам со стабильной ИБС, причем данная рекомендация имеет наивысший уровень доказанности — IA, свидетельствуя об обширнейшей доказательной пользе для больного подобной интервенции. Инициация статинотерапии также рекомендована при заболеваниях периферических артерий (класс рекомендаций I, уровень A) [36]. Применение данных препаратов при атеросклерозе артерий нижних конечностей существенно снижает риск ампутаций, уменьшает сердечно-сосудистую смертность и риск нефатального инсульта и инфаркта миокарда [37–39]. В дополнение к этому согласно рекомендациям [10] статины должны быть назначены всем пациентам с СД2 ввиду сопутствующего высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска и вне зависимости от наличия сопутствующей ИБС и исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Вторым наиболее часто встречавшимся START критерием как в группе АГ + ФП, так и в контрольной группе (39,4 % и 30,5 % пациентов в группах соответственно) являлось показание к назначению клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе и/или заболеваниями периферических

артерий. Возможности данного препарата в снижении риска сердечно-сосудистых и церебральных осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением центральных и периферических артерий была доказана в ряде исследований [40–42]. В частности, в исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [41, 42] двойная антиагрегантная терапия с использованием клопидогрела обеспечивала снижение смертности среди пациентов с наличием в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или имевших облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Пролонгированная терапия клопидогрелом в исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [40] способствовала снижению риска комбинированной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистых смертей/инфаркта миокарда/инсульта) на 8,7 % ($p = 0,043$) в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой среди пациентов с тяжелым поражением артерий в виде облитерирующего атеросклероза, недавно перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт.

Следует отметить, что согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с периферическим атеросклерозом (2017) [36], всем пациентам с симптомными заболеваниями артерий нижних конечностей, а также после реваскуляризирующих вмешательств показана антитромбоцитарная монотерапия, и здесь клопидогрел предпочтителен, что подтверждают упомянутые выше результаты исследования CAPRIE.

Наше исследование, согласно дизайну, базируется на методологии STOPP/START критериев [15, 20], которые вместе с тем могут в отдельных ситуациях отличаться от руководящих принципов, постулирующих в обновляющихся клинических рекомендациях. Здесь, в частности, следует обратить внимание на то, что у пожилых пациентов с ФП, имеющих инсульт в анамнезе и/или заболевания периферических артерий, согласно действующим рекомендациям [35, 36, 43], двойная антитромботическая терапия не показана, а вместо этого рекомендуется назначение оральных антикоагулянтов (преимущественно ПОАК).

В группе пациентов с АГ и ФП еще одним часто встречающимся (у 35,8 % пациентов) START-критерием являлось отсутствие в листах назначений оральных антикоагулянтов. Здесь следует отметить, что значимость антикоагулянтной терапии в профилактике тромбоэмболических событий и в первую очередь кардиоэмболического подтипа инсульта доказана в многочисленных клинических иссле-

дованиях [44, 45]. В метаанализе контролируемых исследований продемонстрировано снижение риска инсульта в относительном значении на 64 % и в абсолютной мере на 2,7 % в год [46, 47]. В действующих клинических рекомендациях Минздрава России по ФП (2020) [43] обращается особое внимание на важность антикоагулянтной терапии у больных пожилого возраста ввиду наличия у них более высокого риска острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с молодыми лицами. Подтверждением этого в частности служит присвоение пациентам в возрасте 75 лет и старше двух баллов по шкале CHA(2) DS(2)-VASc, тогда больным 65–74 лет добавляется лишь один дополнительный балл по данной шкале [43].

Довольно часто в группе пациентов с АГ и ФП и в контрольной группе (19,2 % и 10,3 % пациентов соответственно) отсутствовало назначение бета-адреноблокаторов при стенокардии. Высокоселективные представители данного класса препаратов, с одной стороны, являются антиангинальными препаратами первой линии при лечении стабильной стенокардии, а с другой стороны, доказанно улучшают прогноз после перенесенного инфаркта миокарда, снижая смертность и риск возникновения повторного инфаркта миокарда, и это отражено в клинических рекомендациях Минздрава РФ по стабильной ИБС [35].

Среди обнаруженных START критериев также довольно часто встречалось отсутствие назначения витамина D, кальция у пациентов с остеопенией и падениями в анамнезе. Здесь необходимо подчеркнуть, что остеопороз имеет высокую распространенность среди пожилых лиц, встречаясь в этой группе среди женщин в 34 % случаев, а среди мужчин — в 27 % [48]. Главная опасность данного заболевания в развитии переломов костей скелета, включая тела позвонков, что в свою очередь инвалидизирует больных и повышает смертность от всех причин — например, смертность на протяжении первого года после перелома бедра варьирует от 12 % до 40 % [49]. В клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [48] указано, что в дополнение к основной терапии следует добавлять препараты кальция и витамина D (рекомендации уровня IA). Активные производные витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) рекомендуются к назначению у пожилых пациентов с высоким риском падений как в монотерапии, так и в комбинации с антирезорбтивными ЛС [48].

Наконец, еще одним обнаруженным START критерием, заслуживающим внимания, является отсутствие назначения ацетилсалициловой кислоты при ИБС с синусовым ритмом. Следует отметить, что эффективность ацетилсалициловой кислоты до-

казана при всех формах ИБС (остром коронарном синдроме, после перенесенного инфаркта миокарда, при стабильной стенокардии, после чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования). Именно поэтому низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–150 мг в сутки) у больных со стабильной ИБС входят в число первоочередных препаратов, рекомендуемых к назначению для улучшения прогноза [35].

При анализе подгрупп пациентов с АГ и ФП в сочетании с СД2 и ХБП и без таковых нами были выявлены в целом те же STOPP и START критерии, что, вероятно, можно объяснить недостаточной информированностью специалистов практического здравоохранения об особенностях фармакотерапии пациентов пожилого возраста и системным масштабом данной проблемы.

Выводы

Таким образом, полученные результаты, во-первых, диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ и сочетанными заболеваниями в условиях стационара. Во-вторых, обнаруженные закономерности позволяют сделать еще один вывод: на практике чаще встречались START критерии, а не STOPP, то есть, иными словами, в реальности чаще не производится назначения необходимых ЛС там, где они показаны, и относительно редко назначаются ЛС с неблагоприятным профилем безопасности у пациентов пожилого и старческого возраста. С одной стороны, данная ситуация ассоциируется с меньшим риском нежелательных реакций (поскольку такие ЛС, соответствующие STOPP критериям, встречаются реже), но с другой стороны, остается необходимость информирования врачей о стратегиях оптимизации лекарственной терапии пожилых пациентов, так как это может позволить улучшить прогноз и качество жизни больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N et al. Hypertension in older adults: assessment, management, and challenges. Clin Cardiol. 2020;43(2):99–107. doi:10.1002/clc.23303
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):29–322. doi:10.1161/CIR.000000000000152

3. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294(4):466–472. doi:10.1001/jama.294.4.466
4. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103(9):1245–1249. doi:10.1161/01.cir.103.9.1245
5. National Bureau of Statistics. National data 2019. [Internet] [cited 2021 Jun 9] Available from: <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>
6. Chin YR, Lee IS, Lee HY. Effects of hypertension, diabetes, and/or cardiovascular disease on health-related quality of life in elderly Korean individuals: a population-based cross-sectional survey. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2014;8(4):267–273. doi:10.1016/j.anr.2014.10.002
7. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(5):367–375. doi:10.1016/s0895-4356(97)00306-5
8. Fan ZY, Yang Y, Zhang CH, Yin RY, Tang L, Zhang F. Prevalence and patterns of comorbidity among middle-aged and elderly people in China: a Cross-Sectional Study Based on CHARLS Data. *Int J Gen Med*. 2021;14:1449–1455. doi:10.2147/IJGM.S309783
9. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Год утверждения 2020. [Internet] [cited 2021 Jun 9] Available from <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687> [Rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation: clinical recommendations “Arterial hypertension in adults”. The year of approval is 2020. [Internet] [city 2021, June 9] Available from <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>. In Russian].
10. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Сахарный диабет 2-го типа». Год утверждения 2019 [Internet] [cited 2021 Jun 9] Available from https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1. [Rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation: clinical recommendations “Type 2 diabetes mellitus”. The year of approval is 2019. [Internet] [city 2021, June 9] Available from https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1. In Russian].
11. Akalu Y, Belsti Y. Hypertension and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1621–1631. doi: 10.2147/DMSO.S254537
12. Dan GA, Badila E, Weiss E, Laroche C, Boriani G, Dan A et al. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme pilot survey on atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;254:136–141. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.092
13. Alexander N, Matsushita K, Sang Y, Ballew S, Mahmoodi BK, Astor BC et al. Kidney measures with diabetes and hypertension on cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Nephrol*. 2015;41(4–5):409–417. doi:10.1159/000433450
14. 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. [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
15. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-издание. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018. 272 с. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. 2nd edition. St Petersburg: CSC “Profession”; 2018. 272 p. In Russian].
16. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, Mallery LH, Moorhouse P, Onder G et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): position statement and 10 recommendations for action. *Drugs Aging*. 2018;35(7):575–587. doi:10.1007/s40266-018-0554-2
17. O’Connor J, Adabavazeh B, Choi H, Khan A, Shah S, Shah S. Use of the STOPP and START criteria to address polypharmacy for elderly patients in University Hospital Lewisham Clinical Decisions Unit. *Hong Kong J Emergency Med*. 2021;28(2):79–84. doi:10.1177/1024907919849358
18. Gallagher P, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons’ potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers’ criteria. *Age Ageing*. 2008;37(6):673–679. doi:10.1093/ageing/afn197
19. NICE Medicines and Prescribing Centre (UK). Medicines Optimisation: The safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); March 2015.
20. O’Mahony D, O’Sullivan D, Byrne S, O’Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–218. doi:10.1093/ageing/afu145
21. Ривкин В.Л. Хронические запоры. Медицинский совет. 2013;(10):76–80. [Rivkin VL. Chronic constipation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013;(10):76–80. In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2013-10-76-80
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(3):75–83. [Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Poluektova YA, Baranskaya YK et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russ J Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):75–83. In Russian]. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83
23. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Барышников Е.Н., Парфенов А.И., Косачева Т.Н. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА»). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;(3):68–73 [Lazebnik LB, Prilepskaya SI, Baryshnikov EN, Parfenov AI, Kosacheva TN. Prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow (according to the population study “MUZA”). *Exp Clin Gastroenterol*. 2011;(3):68–73. In Russian].
24. Towers AL, Burgio KL, Locher JL, Merkel IS, Safaiean M, Wald A. Constipation in the elderly: influence of dietary, psychological, and physiological factors. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42(7):701–706. doi:10.1111/j.1532-5415.1994.tb06527.x
25. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1569–1580. doi:10.1007/BF01303162
26. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность». Год утверждения: 2020. [Internet] [cited 2021 Jun 9] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1.

[Clinical recommendations “Chronic heart failure”. Year of approval: 2020. [Internet] [city 2021, June 9] Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1. In Russian].

27. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF Jr. Hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2006;73(2):283–290.

28. Кочетков А. И., Де В. А., Воеводина Н. Ю., Чачиашвили М. В., Гришина А. В., Остроумова О. Д. Аспекты практического применения STOPP/START критериев у пациентов старшей возрастной группы с сахарным диабетом 2-го типа и эссенциальной артериальной гипертензией в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(3):214–224 [Kochetkov AI, De VA, Voevodina NYu, Chachiashvili MV, Grishina AV, Ostroumova OD. The application of the STOPP/START criteria in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus and essential hypertension at the endocrinology department of a multidisciplinary hospital. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):214–224. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-214-224/

29. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people—a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Disease*. 2015;6(2):156–167. doi:10.14336/AD.2014.0330

30. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533. doi:10.1136/bmj.f4533

31. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389. doi:10.1016/S0140-6736(94)90566-5

32. Frank MS, Marc AP, Lemuel AM, Jean LR, John DR, Thomas GC et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001–1009. doi:10.1056/NEJM199610033351401

33. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear Ch, Barter P, Fruchart J-Ch et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–1435. doi:10.1056/NEJMoa050461

34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3

35. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». Год утверждения: 2020 [Internet] [cited 2022 Jun 9] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1. [Clinical recommendations “Stable ischemic heart disease”. Year of approval: 2020. [Internet] [city 2022, June 9]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1. In Russian].

36. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164–221. [2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Russ J Cardiol*. 2018;(8):164–221. In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221

37. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

38. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(4):CD000123. doi:10.1002/14651858.CD000123.pub2

39. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith S Jr, Goto S et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;3(41):2864–2872. doi:10.1093/eurheartj/ehu080

40. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf*. 1999;21(4):325–335. doi:10.2165/00002018-199921040-00007

41. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.025

42. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA, Steinhubl SR, Brennan DM, Hacke W et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2200–2207. doi:10.1093/eurheartj/ehm274

43. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». Год утверждения: 2020. [Internet] [cited 2022 Jul 24] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1. [Clinical recommendations “Atrial fibrillation and flutter in adults”. Year of approval: 2020. [Internet] [city 2022, July 24] Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1. In Russian].

44. Mant JW, Richards SH, Hobbs FD, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E et al. Midlands Research Consortium of General Practice. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population [ISRCTN89345269]. *BMC Cardiovasc Disord*. 2003;(3):9. doi:10.1186/1471-2261-3-9

45. Medicare Amin A, Keshishian A, Dina O, Dhamane A, Nadkarni A, Carda E et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(2):240–249. doi:10.1007/s11239-019-01838-5

46. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210

47. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1796–1802. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.023

48. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Торопцова Н. В., Алексеева Л. И., Бирюкова Е. В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392–426 [Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Probl Endocrinol*. 2017;63(6):392–426. In Russian]. doi:10.14341/probl2017636392-426

49. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. Проблемы эндокринологии. 2011;57(1):35–45 [Dedov II, Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Osteoporosis — from a rare symptom of endocrine diseases to a silent epidemic of the XX–XXI century. *Endocrinol Probl*. 2011;57(1):35–45. In Russian]. doi:10.14341/probl201157135-45

Информация об авторах

Кочетков Алексей Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0001-5801-3742, e-mail: ak_info@list.ru;

Батюкина Светлана Владимировна — аспирант 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0003-1316-7654, e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru;

Шаталова Наталья Андреевна — ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0001-6823-6077, e-mail: natalia.sh2018@gmail.com;

Дё Валерия Анатольевна — ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-3900-758X, e-mail: devaleria97@mail.ru;

Куликов Илья Сергеевич — ординатор второго года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-1641-9573, e-mail: ilya_kulikov_33@mail.ru;

Араблинский Никита Александрович — врач-ординатор ФГБУ НМИЦ ТПМ МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-7294-7274, e-mail: nekit1868@yandex.ru;

Воеводина Надежда Юрьевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ г. Москвы ГКБ им. Е. О. Мухина ДЗМ, ORCID: 0000-0002-8561-3353, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Шастина Вера Ростиславовна — кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ ГВВ № 2 ДЗМ, ORCID: 0000-0002-2933-7876, e-mail: ShastinaVR@zdrav.mos.ru;

Горбатенкова Светлана Варгановна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ ГВВ № 2 ДЗМ, ORCID: 0000-0003-0804-4182, e-mail: gorbatenkova_sv@mail.ru;

Черняева Марина Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент, врач-гериатр, терапевт ГБУЗ ГВВ № 2 ДЗМ, ORCID: 0000-0003-3091-7904, e-mail: doctor@cherniaeva.ru;

Остроумова Ольга Дмитриевна — профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-0795-8225, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Сычев Дмитрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-4496-3680, e-mail: rmapo@rmapo.ru.

Author information

Alexey I. Kochetkov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0001-5801-3742, e-mail: ak_info@list.ru;

Svetlana V. Batyukina, PhD student of the 2nd year of study at the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0003-1316-7654, e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru;

Natalia A. Shatalova, Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0001-6823-6077, e-mail: natalia.sh2018@gmail.com;

Valeria A. De, resident of the 2nd year of study of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0002-3900-758X, e-mail: devaleria97@mail.ru;

Ilya S. Kulikov, a second-year resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0002-1641-9573, e-mail: ilya_kulikov_33@mail.ru;

Nikita A. Arablinsky, resident doctor of the National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-7294-7274, e-mail: nekit1868@yandex.ru;

Nadezhda Yu. Voevodina, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for the medical part of the E. O. Mukhin Municipal Clinical Hospital, ORCID: 0000-0002-8561-3353, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Vera R. Shastina, Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the Veterans Hospital No 2, ORCID: 0000-0002-2933-7876, e-mail: ShastinaVR@zdrav.mos.ru;

Svetlana V. Gorbatenkova, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Medical Work of the Veterans Hospital No 2, ORCID: 0000-0003-0804-4182, e-mail: gorbatenkova_sv@mail.ru;

Marina S. Chernyaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, geriatrician, therapist of the Veterans Hospital No 2, ORCID: 0000-0003-3091-7904, e-mail: doctor@cherniaeva.ru;

Olga D. Ostroumova, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ORCID: 0000-0002-0795-8225, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Dmitry A. Sychev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ORCID: 0000-0002-4496-3680, e-mail: rmapo@rmapo.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616-07

Прогностическая значимость гендерных и половых факторов риска в развитии артериальной гипертензии в организованной популяции

О. Ю. Бастриков¹, Е. А. Григоричева¹, Е. Р. Исаева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бастриков Олег Юрьевич,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава
России,
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск,
Россия, 454092.
E-mail: obastrikov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
03.04.22 и принята к печати 04.05.22.

Резюме

Актуальность. Сохраняющиеся высокие уровни заболеваемости и смертности трудоспособного населения от сердечно-сосудистых заболеваний в России требуют поиска новых целей для скрининговых программ и последующей разработки научно обоснованных моделей профилактики в организованных коллективах, показывающих свою клинико-экономическую эффективность при долгосрочных проспективных наблюдениях. **Цель исследования** — провести комплексную оценку прогностических факторов развития артериальной гипертензии (АГ) по данным 8-летнего проспективного исследования организованной выборки с учетом половых и гендерных особенностей. **Материалы и методы.** Проведено двух-этапное исследование: одномоментное сплошное исследование организованной популяции (400 человек) с последующим 8-летним проспективным наблюдением группы относительно здоровых лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (193 человека, в возрасте 21–64 года, средний возраст 49,0 [42,0; 58,0], из них мужчин 48,2 %). Изучаемые показатели I этапа: социодемографические характеристики; клинические и физикальные показатели; поведенческие факторы; семейный анамнез ранних ССЗ; профессиональное интервью и степень напряженности труда; психологические характеристики; биохимические маркеры стресса; показатели сердечно-сосудистого ремоделирования. Изучаемые показатели II этапа: впервые установленные случаи АГ. **Результаты.** Структура прогностических факторов АГ зависела от пола. При этом среди женщин прогностическими факторами 8-летней заболеваемости АГ явились: семейный статус (вдова) (отношение рисков (ОР) 10,1), уровень диастолического артериального давления (АД) (ОР 1,1) и физической активности вне работы (ОР 0,3). У мужчин кроме поведенческих (стаж курения, ОР 1,1) и клинических (высокое нормальное АД, ОР 4,1) факторов также наблюдался независимый вклад психологического фактора (личностная тревожность, ОР 6,5). **Заключение.** Полученные нами данные обосновывают необходимость полипрофессионального подхода (врач-интернист — психиатр — медицинский психолог) к профилактике ССЗ в изученной организованной популяции с учетом полоролевых особенностей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогностические факторы, полоролевые различия, полипрофессиональный подход

Для цитирования: Бастриков О. Ю., Григоричева Е. А., Исаева Е. Р. Прогностическая значимость гендерных и половых факторов риска в развитии артериальной гипертензии в организованной популяции. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):573–584. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-573-584

Prognostic significance of gender and sexual risk factors in the development of arterial hypertension in an organized population

O. Yu. Bastrikov¹, E. A. Grigoricheva¹, E. R. Isaeva²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Oleg Yu. Bastrikov,
South Ural State Medical University,
64 Vorovskogo str., Chelyabinsk,
454092 Russia.
E-mail: obastrikov@yandex.ru

Received 03 April 2022;
accepted 04 May 2022.

Abstract

Relevance. Persistent high levels of morbidity and mortality of the working-age population from cardiovascular diseases (CVD) in Russia require the search for new targets for screening programs and subsequent development of evidence-based prevention models in organized populations showing their clinical and economic effectiveness in long-term prospective follow-up. **Objective.** To carry out a comprehensive assessment of the prognostic factors of arterial hypertension (AH) according to the data of 8-year prospective study of an organized sample taking into account gender and sex characteristics. **Design and methods.** We conducted a two-stage study: a one-stage integral study of an organized population (400 people) followed by a prospective 8-year follow-up of a group of relatively healthy subjects without clinical manifestations of CVD (193 people aged 21 to 64 years, mean age 49,0 [42,0; 58,0], of whom men 48,2%). Stage I indicators under study: sociodemographic characteristics; clinical and physical findings; behavioral factors; family history of early CVD; occupational interview and degree of work stress; psychological characteristics; biochemical indices of stress response; cardiovascular remodeling indices. Stage II indicators under study: newly diagnosed cases of AH. **Results.** The pattern of prognostic factors for AH depended on gender. Among women, prognostic factors for 8-year incidence of AH were: marital status (widow) (Hazard ratio (HR) 10,1), diastolic blood pressure level (HR 1,1), and physical activity outside work (HR 0,3). In men, in addition to behavioral (smoking history, HR 1,1) and clinical (high normal blood pressure, HR 4,1) factors, there was also an independent contribution of a psychological factor (personality anxiety, HR 6,5). **Conclusions.** Our findings substantiate the need for a poly-professional approach (physician-internist-psychiatrist-medical psychologist) to the prevention of CVD in the studied organized population, taking into account gender-specific features.

Key words: arterial hypertension, prognostic factors, sex differences, polyprofessional approach

For citation: Bastrikov OYu, Grigoricheva EA, Isaeva ER. Prognostic significance of gender and sexual risk factors in the development of arterial hypertension in an organized population. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(5):573–584. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-573-584

По данным демографического ежегодника России, в 2020 году наибольшая доля в структуре смертности приходилась на умерших от болезней системы кровообращения (коэффициент смертности 640,8/100 тыс. / чел.; у мужчин — 657,4/100 тыс. / чел., у женщин — 626,4/100 тыс. / чел.) [1]. Сложившаяся ситуация требует поиска новых целей для скрининговых программ и последующей разработки новых технологий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), начинающихся уже на стадии инициации, учитывающих развитие заболевания на стадии вовлечения сердца и сосудов и показывающих свою эффективность при долгосрочных проспективных наблюдениях. Клинико-экономические эффекты внедрения научно-обоснованных организационных моделей профилактических программ и лечебных мер в организованных коллективах продемонстрированы в ряде зарубежных [2] и отечественных [3] исследований.

Переход от идентификации индивидуальных факторов риска к оценке суммарного риска, иными словами, к созданию прогностических моделей, следует признать сегодня одним из важнейших достижений в эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний. Злободневной проблемой является необходимость создания национальных моделей рисков, с включением наиболее перспективных новых индикаторов [4, 5]. Для повышения прогностической точности систем стратификации индивидуального суммарного риска развития ССЗ помимо общеизвестных факторов риска необходимо учитывать социально-экономические, психологические, половые и гендерные аспекты, а также новые биохимические показатели. По мнению Т.Б. Дмитриевой, А.З. Дроздова (2010), гендерный фактор является важной составляющей реакций на стрессовые воздействия, который в значительной мере определяет подверженность стрессу, специфическую гендерную уязвимость и специфические гендерные стратегии преодоления последствий острого и хронического стресса [6]. Среди биохимических маркеров наибольший интерес представляет прогностическая значимость окислительной модификации белков, доказавших свою роль при различных ССЗ в фундаментальных [7] и клинических [8] исследованиях.

Цель исследования — провести комплексную оценку прогностических факторов развития артериальной гипертензии (АГ) по данным 8-летнего проспективного исследования организованной выборки с учетом половых и гендерных особенностей.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели проведено 2-этапное исследование организованной популяции работников крупного предприятия птицеводческой отрасли России.

В рамках стартового этапа из числа работников, прошедших периодический медицинский осмотр в 2012 году, сформирована организованная группа относительно здоровых лиц без клинических проявлений ССЗ (193 человека в возрасте 21–64 года, из них мужчин 93 человека (48,2%) (средний возраст $39,6 \pm 12,0$; $M \pm s$), женщин 100 человек (51,8%) (средний возраст $40,7 \pm 9,7$; $M \pm s$). Критерии исключения: эссенциальная АГ; симптоматические АГ; некоронарогенные заболевания сердца, сопровождающиеся гипертрофией левого желудочка; профессиональные занятия спортом (анамнестически и на момент проведения исследования); постоянный прием лекарственных препаратов, способных влиять на значения артериального давления (АД), гипертрофию левого желудочка; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; беременность и период лактации, прием оральных контрацептивов; онкологические заболевания; психические расстройства и синдром зависимости от психоактивных веществ; острые, обострение или декомпенсация хронических заболеваний на момент подписания информированного согласия.

Изучаемые показатели 1-го этапа исследования:

1. Социодемографические характеристики: возраст, пол, семейное положение, количество детей, стаж работы, характер труда.

2. Клинические и антропометрические показатели: рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс ОТ/ОБ, частота сердечных сокращений, офисное АД. Измерение офисного АД проводилось с помощью механического откалиброванного нертутного сфигмоманометра и универсальной манжеты, трехкратно измеряли уровень АД после 5-минутного отдыха в положении сидя на правой руке. В анализ включали значение среднего арифметического результатов трех измерений АД [9]. Факт нормального уровня АД устанавливался по данным внеофисного измерения: амбулаторного мониторингирования АД и домашнего мониторингирования АД, измерения офисного АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), самоконтроля АД ($< 135/85$ мм рт. ст.). Критерием высокого нормального АД считали уровень систолического АД (САД) 130–139 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) 85–89 мм рт. ст. [10].

3. Поведенческие факторы.

Расчет индекса курения (ИК) проводили по формуле: $ИК (пачка/лет) = \text{количество выкуренных в день сигарет} \times \text{число лет стажа курения} / 20$ [11].

К категории «безусловного курильщика» относили респондентов, имеющих ИК > 10 пачек/лет, «злостного курильщика» — свыше 25 пачек/лет.

Для суждения о рациональном питании применяли таблицу для расчета баллов пищевого рациона [12]. В разработку включались лица с рациональным характером питания (8–10 баллов) и нерациональным потреблением пищевых продуктов (7 баллов и менее).

Оценка физической активности на работе и вне работы проводилась по двум опросникам в соответствии с рекомендациями S. Shapiro и соавторов [13]. Критериями низкой физической активности вне работы являлась сумма баллов — 0–3, высокой — 4–10; низкой физической активности на работе — < 10 баллов, высокой — ≥ 11 баллов.

4. Семейный анамнез ранних ССЗ устанавливался в случаях наличия АГ, перенесенного мозгового инсульта, стенокардии, острого инфаркта миокарда или других форм ишемической болезни сердца, смерти от ишемической болезни сердца у родственников I степени родства — мужчин с возраста < 55 лет, женщин — < 65 лет [14].

5. Степень напряженности труда определяли в соответствии с классификацией Е. Н. Марченко и соавторов [15]. Согласно бинарному принципу, в разработку включались две группы лиц: с низкой (1–2-й степени) и высокой напряженностью труда (3–4-й степени). Анкета «Профессиональное интервью» включала 11 вопросов, отражающих разные аспекты профессиональной деятельности. При аттестации рабочих мест на предприятии не установлено превышения предельно допустимых концентраций вредных веществ.

6. Психологический инструментальный: методика оценки тревожности Ч. Д. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина [16] в компьютерной версии; шкала оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований США (CES-D) в адаптации А. В. Андрищенко и соавторов (2003) [17]; визуально-аналоговая шкала самооценки здоровья, повседневного стресса, стрессоустойчивости (модифицированный

вариант методики Дембо–Рубинштейн) [18]; шкала Холмса–Рея [19] для скринингового определения уровня актуального стресса и вероятности развития стрессовых расстройств; методика определения уровня социальной фрустрированности [20]; методика для исследования стратегии совладания со стрессом (копинг тест Р. Лазаруса) в стандартизации Л. И. Вассермана и соавторов (2009) [21] в компьютерной версии. Бинарная классификация изученных психологических показателей представлена в таблице 1.

7. Биохимические показатели. Определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом с помощью коммерческих стандартных наборов реагентов фирмы «Ольвекс-Диагностикум» (Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 (США). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности, уровень холестерина, не связанного с ЛПВП (ХС не ЛПВП), индекс атерогенности определяли расчетным способом. Определение апопротеина В100 (Апо В100) и апопротеина А1 (Апо А1) в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов реагентов фирмы Human (ФРГ) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Bio Chem Analette EIA (НТИ, США). Критериями дислипидемии согласно рекомендациям ЕАК, НОА России (2020) явились: ОХС > 4,9 ммоль/л (190 мг/дл), ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл), ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин, ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) [22].

Для оценки окислительной модификации белков использовали определение уровня карбонильных производных по R. L. Levine и соавторам (1990, 1994) [23, 24] в модификации Е. Е. Дубининой и соавторов (1995) [25], предусматривающий регистрацию 2,4-динитрофенилгидразонов (2,4-ДНФГ) основного

Таблица 1

БИНАРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

№	Психологический показатель	Клинически значимый уровень, баллы	Клинически незначимый уровень, баллы
1.	Личностная тревожность	≥ 45	< 45
2.	Депрессия	≥ 18	< 18
3.	Стресс по визуально-аналоговой шкале	≥ 50	< 50
4.	Стресс по шкале Холмса–Рея	≥ 150	< 150
5.	Социальная неудовлетворенность	$\geq 2,5$	< 2,5

и нейтрального характера в сыворотке крови. Определяли альдегид-динитрофенилгидразоны (АДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразоны (КДНФГ), образующиеся при спонтанной (СО) и металл-катализируемой (МКО) окислительной модификации белков. Комплексная оценка содержания продуктов окислительной модификации белков осуществлялась математическим путем [26]. Трактовка результатов оценки резервно-адаптационного потенциала (РАП): чем меньше доля спонтанного окисления в индуцированном, тем выше РАП, и наоборот.

Для автоматизированного количественного определения адреналина (эпинефрина), норадреналина (норэпинефрина) и дофамина в плазме крови использовали иммуноферментный набор TriCat ELISA (IBL International GmbH, ФРГ), кортизола — иммуноферментный набор Diagnostics Biochem Canada Inc (Канада), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) — иммунодиагностическую тест-систему IDS PLC (Великобритания) на автоматическом анализаторе Personal LAB (Adaltis, Италия).

8. Показатели кардиоваскулярного ремоделирования. Двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ проводились на ультразвуковом сканере премиум класса для кардиоваскулярных исследований Philips iE 33 (Нидерланды) матричным датчиком X5-1 в положении больного лежа на спине и на левом боку под углом 45° по стандартным методикам. Измеряли следующие показатели: размер левого предсердия максимальный и минимальный, мм; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) и систолу (ТМЖПс), см; толщина задней стенки в диастолу (ТЗСд) и систолу (ТЗСс), см; конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка, см; конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), см. На основании данных ЭхоКГ вычислялись следующие показатели:

1. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле, предложенной R. V. Devereux и соавторами (1986) [27]:

$$\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ грамм.}$$

2. Индекс ММЛЖ (ИМЛЖ) у пациентов с нормальным весом — $\text{ИММЛЖ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛЖ/площадь поверхности тела}$. ИММЛЖ у пациентов с ожирением — $\text{ИММЛЖ (г/м}^{2,7}\text{)} = \text{ММЛЖ/рост}^{2,7}$.

Ультразвуковое сканирование ветвей дуги аорты на экстракраниальном и транскраниальном уровнях, локальной сосудистой жесткости выполнялось на ультразвуковом сканере Logic-5 (GE, США) с линейным датчиком с диапазоном частот 10 МГц в М-, В-, CDW- и PW-режимах. Измерение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии проводилось по методике A. Poli и соавторов (1988) в общей сонной

артерии, на ее дальней стенке, на 2 см проксимальнее бифуркации сонной артерии [28].

Исследования артериальной жесткости выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в Консенсусе экспертов по артериальной жесткости (2006) [29]. Для расчета показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки общей сонной артерии, анализировали максимальный систолический и минимальный диастолический диаметры сосуда при исследовании в М-режиме. Изображение в М-режиме получали при расположении сосуда на экране (в В-режиме) строго параллельно поверхности ультразвукового датчика. Для оценки соответствия диаметра сосуда определенной фазе сердечного цикла выполняли мониторинг электрокардиограммы. Измерение АД проводили на левом плече перед каждым новым измерением автоматическим прибором OMRON M3 Expert (OMRON Healthcare Co, Ltd, Япония). Жесткость стенки общей сонной артерии определяли на основании анализа индекса жесткости, коэффициента поперечной растяжимости, модуля упругости Петерсона, модуля упругости Юнга [30].

В рамках 2-го этапа (2012–2019) проведено 8-летнее проспективное наблюдение группы практически здоровых лиц ($n = 193$), в ходе которого ежегодно регистрировали впервые выявленные случаи АГ (по данным медицинских осмотров, обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения, госпитализаций).

Исследование прошло предварительную этическую экспертизу и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 02.09.2011). Все привлекаемые лица включались в исследование после ознакомления с информационной картой (протоколом исследования) и подписания информированного согласия. Психологическое анкетирование проводилось в строгом соответствии с регламентирующими документами: резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН 46/119; Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской организации; статьями 4, 8, 9 Закона «О психиатрической помощи и гарантиях граждан при ее оказании» от 02 июля 1992 года № 3185-1 (с изменениями и дополнениями).

Статистический анализ проводился с использованием лицензионного пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.19 (IBM Corporation, США). Результаты исследования подвергались статистической обработке с применением методов параметрического и непараметрического анализов. Для оценки сочетания факторов и прогнозирования событий в изучаемой группе пациентов применена регрессионная модель пропорционального риска

Кокса с поправкой на возраст и пол. Если значение $\text{Exp}(B)$ или отношения рисков (HR) больше единицы, то положительное значение данного фактора будет являться фактором, связанным с риском развития исхода, если меньше единицы — то будет ассоциировано с увеличением времени дожития (то есть выступать защитным фактором относительно исхода). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался менее или равный 0,05.

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая характеристика организованной группы: средний трудовой стаж составил 20,0 [12,0; 30,0]; Me (Q_1 ; Q_3) лет. Большая часть участников имела среднее образование — 140 (72,5%), высшее — 47 (24,4%), остальная часть — с начальным, незаконченным средним, незаконченным высшим — 6 (3,1%). Лица рабочих профессий составили 131 (67,9%), служащие — 37 (19,1%), инженерно-технические работники — 25 (13,0%).

За период 8-летнего наблюдения количество заболевших хроническими неинфекционными заболеваниями составило 146 человек, что составило 75,6% от общего числа практически здоровых лиц. В структуре болезней системы кровообращения были представлены: эссенциальная (первичная) гипертензия — 43 (29,5%); стабильная ишемическая болезнь сердца — 6 (4,1%); атеросклероз артерий нижних конечностей — 1 (0,7%); транзиторная ишемическая атака — 1 человек (0,7%), неревматические поражения митрального клапана (пролапс митрального клапана) — 17 (11,6%). В анализ независимых прогностических факторов включались впервые выявленные случаи АГ при исключении атеросклеротических заболеваний и неревматических поражений митрального клапана. Возрастно-половой состав заболевших АГ: до 50 лет — 22 человека, старше 50 лет — 21 человек, из них женщин 27, мужчин — 16.

При проведении одномерного анализа пропорциональных рисков Кокса выявлена связь между АГ и семейным статусом вдовец/вдова (HR = 11,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,1–44,3; $P < 0,001$), гемодинамическими показателями (уровень САД (HR = 1,03; 95% ДИ 1,01–1,06; $P = 0,016$) и ДАД (HR = 1,05; 95% ДИ 1,01–1,09; $P = 0,008$)), факт высокого нормального АД (HR = 2,3; 95% ДИ 1,2–4,3; $P = 0,009$), поведенческими факторами: факт табакокурения (HR = 2,2; 95% ДИ 1,2–4,3; $P = 0,016$), стаж курения (HR = 1,06; 95% ДИ 1,03–1,09; $P < 0,001$), показателями окислительной модификации белков: РАП (HR = 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07; $P = 0,007$), доля АДНФГ (СО) (HR = 0,94; 95% ДИ 0,89–0,99; $P = 0,028$), доля АДНФГ (МКО) (HR = 0,92; 95% ДИ 0,86–0,98; $P = 0,008$), доля КДНФГ (СО) (HR = 1,07; 95% ДИ 1,01–1,13; $P = 0,028$), доля КДНФГ (МКО) (HR = 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16; $P = 0,008$), структурно-функциональными показателями сосудов: минимальная скорость кровотока средней мозговой артерии (HR = 1,03; 95% ДИ 1,01–1,05; $P = 0,011$), структурно-функциональными параметрами сердца: ТМЖПд (HR = 1,57; 95% ДИ 1,22–2,02; $P < 0,001$), ТЗСд (HR = 1,48; 95% ДИ 1,09–2,02; $P = 0,013$), относительная толщина стенки левого желудочка (HR = 2,27; 95% ДИ 1,24–4,15; $P = 0,008$), ММЛЖ, индексированная к площади поверхности тела (HR = 1,02; 95% ДИ 1,01–1,04; $P = 0,029$) и росту^{2,7} (HR = 1,05; 95% ДИ 1,01–1,09; $P = 0,032$), миокардиальный градиент скорости левого желудочка вдоль задней (HR = 1,2; 95% ДИ 1,03–1,33; $P = 0,015$) и передней стенок левого желудочка (HR = 1,14; 95% ДИ 1,01–1,29; $P = 0,031$).

С помощью простого регрессионного анализа отобраны статистически значимые предикторы, которые затем включались в множественную модель. Полученная многофакторная регрессионная модель статистически значима: $\chi^2 = 49,8$ ($p < 0,001$) (табл. 2, рис.).

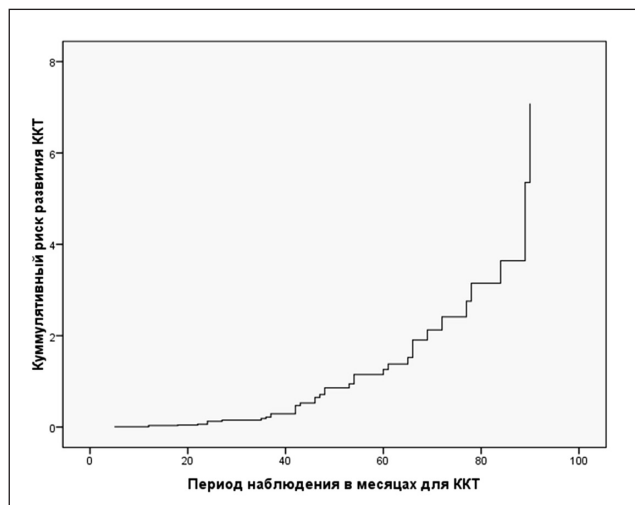
Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА КОКСА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ (n = 193)

Независимая переменная (предиктор)	Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	Exp B (HR)	95 % ДИ	p
Семейный статус (вдовец/вдова)	10,505	2,110–52,302	0,004
Высокое нормальное АД	3,198	1,446–7,072	0,004
Стаж курения в годах	1,038	1,010–1,077	0,049
РАП, %	1,038	1,016–1,073	0,029
ТМЖПд, мм	1,556	1,140–2,123	0,005

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление; РАП — резервно-адаптационный потенциал; ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Рисунок. График кумулятивного риска развития артериальной гипертензии в течение 8-летнего периода наблюдения в группе практически здоровых лиц



Примечание: ККТ — комбинированная конечная точка.

Таким образом, в группе практически здоровых значимыми прогностическими факторами АГ явились: семейное положение (вдовец/вдова), факт высокого нормального уровня АД, стаж курения, РАП, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу. Роль количественных характеристик в модели можно интерпретировать следующим образом. При возрастании стажа курения на 10 лет риск развития исхода повышается на 45,2%. При изменении РАП на 10%, риск развития исхода повышается на 45,2%. При увеличении межжелудочковой перегородки на 1 мм риск развития АГ увеличивается в 1,56 раза или на 55,6%.

Влияние этих факторов можно выразить уравнением:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k)$$

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(2,352 \times x_1 + 1,162 \times x_2 + 0,037 \times x_3 + 0,037 \times x_4 + 4,419 \times x_5),$$

где $\lambda_i(t)$ — риск для пациента i во время t ;

$\lambda_0(t)$ — произвольный базовый риск (в котором мы не заинтересованы);

exp — экспонента, равная 2,718;

x_1 — переменная «семейное положение» принимает значение 0 при статусе («женат/замужем», «холост/незамужем», «разведен/а») и значение 1 при статусе «вдовец/вдова»;

x_2 — переменная «высокое нормальное артериальное давление» принимает значение 0 при цифрах САД и ДАД < 130 и < 85 мм рт. ст. и значение 1 при цифрах САД и ДАД 130–139 и 85–89 мм рт. ст.;

x_3 — переменная «стаж курения» (в годах);

x_4 — РАП по соотношению базального и индуцированного уровня окисленных белков (в %);

x_5 — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (в мм).

Значимыми прогностическими факторами АГ у женщин явились: семейное положение (вдова), уровень ДАД в диапазоне нормальных значений, высокая физическая активность вне работы. Полученная многофакторная регрессионная модель статистически значима: $\chi^2 = 21,3$ ($p < 0,001$) (табл. 3).

Итоговое уравнение имеет вид:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(2,369 \times x_1 + 0,058 \times x_2 - 1,166 \times x_3),$$

где $\lambda_i(t)$ — риск для пациента i во время t ;

$\lambda_0(t)$ — произвольный базовый риск (в котором мы не заинтересованы);

exp — экспонента, равная 2,718;

x_1 — переменная «семейное положение» принимает значение 0 при статусе («замужем», «разведена») и значение 1 при статусе «вдова»;

x_2 — переменная «ДАД» (мм рт. ст.);

x_3 — переменная «высокая физическая активность вне работы» принимает значение 0 при сумме набранных баллов (4–10) и значение 1 при сумме набранных баллов (0–3).

Значимыми прогностическими факторами АГ у мужчин явились: личностная тревожность, факт высокого нормального уровня АД, стаж курения. Полученная многофакторная регрессионная модель статистически значима: $\chi^2 = 20,6$ ($p < 0,001$) (табл. 4).

Итоговое уравнение имеет вид:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(1,413 \times x_1 + 0,082 \times x_2 + 1,871 \times x_3),$$

где $\lambda_i(t)$ — риск для пациента i во время t ;

$\lambda_0(t)$ — произвольный базовый риск (в котором мы не заинтересованы);

exp — экспонента, равная 2,718;

x_1 — переменная «высокое нормальное артериальное давление» принимает значение 0 при цифрах САД и ДАД < 130 и < 85 мм рт. ст. и значение 1 при цифрах САД и ДАД 130–139 и 85–89 мм рт. ст.;

x_2 — переменная «стаж курения» (в годах);

x_3 — переменная «личностная тревожность» принимает значение 1 при сумме набранных баллов по шкале Спилбергера–Ханина (45 и более) и значение 0 при сумме набранных баллов (менее 45).

Таким образом, корректировка на пол предопределила структуру прогностических факторов АГ. При этом у мужчин, кроме поведенческих (стаж курения) и клинических (высокое нормальное АД) факторов, также наблюдался независимый вклад психологического фактора (личностная тревожность — отношение рисков (ОР) 6,5). Среди женщин прогностическими факторами 8-летней заболеваемости АГ явились: семейный статус (вдова) (ОР 10,1), уровень ДАД. Вместе с тем достаточная физическая активность вне работы оказала кардиопротективное воздействие.

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА КОКСА
ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН**

Независимая переменная (предиктор)	Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	Exp B (HR)	95 % ДИ	p
Семейный статус (вдова)	10,668	1,758–65,001	0,010
ДАД, мм рт. ст.	1,060	1,010–1,123	0,049
Физическая активность вне работы	0,312	0,115–0,847	0,022

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА КОКСА
ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН**

Независимая переменная (предиктор)	Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	Exp B (HR)	95 % ДИ	p
Личностная тревожность	6,497	1,022–41,298	0,047
Высокое нормальное АД	4,106	1,376–12,257	0,011
Стаж курения в годах	1,086	1,023–1,153	0,007

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление.

Анализ выявленных нами предикторов свидетельствует о важном вкладе чувства одиночества как субъективного восприятия социальной изоляции, который неизменно ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью. Один из предложенных механизмов, с помощью которого одиночество может ухудшать здоровье, основан на модели психосоциального стресса [31], с помощью которой физиологический стресс вызывает высвобождение катехоламинов и глюкокортикоидов, последние из которых, как известно, создают аллостатическую нагрузку на организм [32]. Такие сигналы физиологической реакции на стресс обладают способностью регулировать экспрессию генов путем активации глюкокортикоид-рецепторов [33].

Установленный в качестве предиктора АГ факт высокого нормального АД согласуется с результатами метаанализа, который показал связь высокого нормального АД с повышенным риском ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и мозгового инсульта и относительной смертности от них [34].

Среди механизмов реализации пагубного воздействия активного и пассивного табакокурения в развитии ССЗ обсуждаются такие, как увеличение частоты сердечных сокращений и сократимости

миокарда, воспаление, эндотелиальная дисфункция, образование тромбов и снижение уровней ХС ЛПВП [35]. Последствия курения табака не ограничиваются состояниями, ассоциированными с атеросклерозом. Активное табакокурение связано с повышенным риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности, риском фибрилляции предсердий, венозного тромбоэмболизма [36].

Полученная в результате проведенного исследования математическая модель свидетельствует о значимой роли в развитии АГ показателей свободнорадикального окисления белков. Продукты окисленной модификации белков, в отличие от продуктов перекисного окисления липидов, имеют больший период полураспада (более суток даже при комнатной температуре) [37]. Эти особенности белков, чувствительных к действию свободных радикалов и широко распространенных в клетке структур, позволяют рассматривать их как ранние и надежные маркеры окислительного стресса. В отличие от многих других окислительных посттрансляционных модификаций, карбонилирование биомолекул известно как необратимое [38]. Накопление реактивных карбонилированных соединений связано с повышенной клеточной токсичностью, соматическими

заболеваниями и психологическим стрессом [39]. Карбонилированные белки играют важную роль в расстройствах, связанных с окислительным стрессом, вызывая функциональное изменение, ослабляя сигнальные события и обладая провоспалительными свойствами [40]. Исходя из полученных данных, именно доля кетонных производных, как поздних маркеров окислительной деструкции белка, показала свою предикторную значимость в однофакторных прогностических моделях.

По нашим данным, индексированная ММЛЖ определила 8-летний риск АГ. Кроме того, предикторами также явились толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки, относительная толщина стенки левого желудочка [41]. Это согласуется с результатами ряда исследований, получивших сходные причинно-следственные связи. Исходно здоровые участники исследования Framingham Heart Study Offspring Cohort ($n = 1715$, 50% мужчин, в возрасте 65 ± 9 лет) прошли магнитно-резонансную томографию сердца для определения геометрии левого желудочка и были проспективно прослежены для выявления фатальных и нефатальных ССЗ. За 13808 человеко-лет (медиана 8,4 года) произошло 85 сердечно-сосудистых событий. В регрессионной модели пропорциональных рисков каждый прирост ИММЛЖ на 10 г/м^2 и относительной толщины стенок на 0,1 единицу ассоциировались с 33% и 59% увеличением риска развития ССЗ соответственно [42]. По данным систематического обзора и мета-анализа 22 проспективных исследований с включением 55603 участников, гипертрофия левого желудочка была связана с несмертельными сердечно-сосудистыми событиями (относительный риск 2,16), смертностью от ССЗ (относительный риск 2,58), от всех причин (относительный риск 2,02) [43]. Следовательно, регрессия концентрического ремоделирования и гипертрофии левого желудочка может быть связана с уменьшением суммарного кардиоваскулярного риска и улучшением прогноза выживаемости.

При проведении анализа реагирования на стрессовые воздействия необходимо принимать во внимание как биологические (половые), так и гендерные различия, подразумевающие социальные и социокультурные установки, выбор стратегии стресс-преодолевающего поведения. Ожидаемый вклад личностной тревожности в 8-летнюю заболеваемость АГ у женщин не подтвердился. Указанный факт можно объяснить более высоким уровнем самосохранительного поведения женщин не только во время воздействия стресса, но и в периоде отдаленных психотравмирующих ситуаций. М. А. Pico-Alfonso и соавторы (2007) в клинико-экспериментальном

исследовании изучили роль гормональных факторов и поведенческого профиля в сердечно-сосудистой реактивности на острые стрессоры у женщин. В работе установлена модулирующая роль индивидуального стиля совладания со стрессом, базовой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, но не эстрогенов в сердечной вегетативной активности и стрессоустойчивости. Авторы резюмируют, что объективная оценка индивидуального поведенческого профиля с помощью анализа невербальных моделей общения может представлять собой мощный инструмент для выявления пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистых событий [44]. К. В. Тушкова, Н. Л. Бундало (2013) изучили гендерные особенности уровня тревожности при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести ($n = 246$, в возрасте 18–48 лет, из них 54,1% мужчин). В мужской подгруппе выявлено повышение уровня ситуативной тревоги и личностной тревожности соответственно тяжести посттравматического расстройства. Авторы делают вывод о значимой роли выраженности тревожности в клинике и патогенезе посттравматического стрессового расстройства для представителей обоих полов [45].

Взаимосвязь между стрессом и поведением, связанным с образом жизни, может быть двусторонней. Стрессовые ситуации оказывают повреждающее воздействие, ухудшающее здоровье через аддиктивное поведение, способствуя проявлениям аутоагрессивных форм поведения, социопатии. И наоборот, некоторые модели поведения, способствующие укреплению здоровья, уменьшают выраженность стресса [46]. Следовательно, внедрение совершенных и эффективных форм поведения, связанных с образом жизни, способствует разрешению стрессовых ситуаций с помощью рациональных стратегий их преодоления [47].

Выводы

Выявленные у относительно здоровых лиц прогностические факторы (семейный статус «вдовец/вдова», высокое нормальное АД, стаж курения, РАП по соотношению продуктов окислительной модификации белков, ТМЖП) в изученной организованной выборке независимо связаны с риском развития АГ.

Половой и гендерный факторы оказали значимое влияние на структуру предикторов АГ. При этом у женщин прогностическими факторами явились: семейный статус (вдова), ДАД, физическая активность вне работы, у мужчин — личностная тревожность, высокое нормальное АД, стаж курения.

Наличие психосоциальных факторов в качестве независимых предикторов диктует необходимость

полипрофессионального подхода к первичной профилактике АГ в изученной организованной популяции с учетом полоролевых особенностей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Демографический ежегодник России. 2021: Стат. сб. Росстат. М., 2021. 256 с. [The Demographic Yearbook of Russia. 2021: Statistical Handbook. Rosstat. M., 2021. 256 p. In Russian].
2. Viterbo LMF, Costa AS, Vidal DG, Dinis MAP. Workers' Healthcare Assistance Model (WHAM): Development, Validation, and Assessment of Sustainable Return on Investment (S-ROI). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3143. doi:10.3390/ijerph17093143
3. Пырикова Н.В., Осипова И.В., Концевая А.В., Зальцман А.Г., Курбатова И.И., Антропова О.Н. Клинико-экономическая эффективность организационной модели первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(60):2–18. doi:10.15829/1560-4071-2014-6-12-18 [Pyrikova NV, Osipova IV, Kontsevaya AV, Salzman AG, Kurbatova II, Antropova ON. Clinical and economic effectiveness of the organizational model of primary prevention of cardiovascular diseases in railway transport worker. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal = Russ J Cardiol*. 2014;19(60):2–18. doi:10.15829/1560-4071-2014-6-12-18. In Russian].
4. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях. *Терапевтический архив*. 2013;85(9):4–10. [Boytsov SA, Shal'nova SA, Deev AD, Kalinina AM. Simulation of a risk for cardiovascular diseases and their events at individual and group levels. *Terapevticheskiy Arkhiv = Ther Arch*. 2013;85(9):4–10. In Russian].
5. GBD2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
6. Дмитриева Т.Б., Дроздов А.З. Половые и гендерные аспекты стрессоустойчивости (аналитический обзор). Часть 1. *Российский психиатрический журнал*. 2010;1:18–24. [Dmitrieva TB, Drozdov AZ. Sexual and gender aspects of stress tolerance (analytical review). Part 1. *Rossiyskiy Psikhiatricheskii Zhurnal = Russ J Psych*. 2010;1:18–24. In Russian].
7. Hawkins CL, Davies MJ. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J Biol Chem*. 2019;294(51):19683–19708. doi:10.1074/jbc.REV119.006217
8. Бастриков О.Ю. Модифицированные белки и их ассоциации с психоэмоциональными факторами у лиц с различным уровнем артериального давления. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015;101(4):462–467 [Bastrikov OYu. Modified proteins and their association with psychoemotional factors in patients with various degrees blood pressure. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal Imeni I. M. Sechenova = Russ J Physiol*. 2015;101(4):462–467. In Russian].
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (IV пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010;3:5–26. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension: recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiologists (IV revision). *Sistemnye Gipertenzii = Syst Hypertens*. 2010;3:5–26. In Russian].
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Архипов М.В., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova YV, Arhipov MV, Arutyunov GP, Barbarash OL, Boitsov SA et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii = Syst Hypertens*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15–54. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Meshcheryakova NN. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2014;(3):15–54. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54. In Russian].
12. Левашов С.Ю., Волкова Э.Г., Глазунов И.С. Здоровое питание — основа жизни без болезней: методические рекомендации для врачей. 2-е издание. Челябинск, 2002: 38 с. [Levashov SY, Volkova EG, Glazunov IS. Healthy nutrition — the basis of life without disease: guidelines for doctors. 2nd edition. Chelyabinsk, 2002: 38 p. In Russian].
13. Shapiro S, Weinblatt E, Frank CW, Sager RV. The H.I.P. Study of incidence and prognosis of coronary heart disease; preliminary findings on incidence of myocardial infarction and angina. *J Chronic Dis*. 1965;18:527–558.
14. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2011;6(10):1–64. [Cardiovascular prevention: National Recommendations. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovasc Ther Prevent*. Appendix 2. 2011;6(10):1–64. In Russian].
15. Марченко Е.Н., Кандрор И.С., Розанов Л.С. К вопросу о принципах классификации работ по степени тяжести, вредности и опасности. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1972;3:4–9 [Marchenko EN, Kandror IS, Rozanov LS. On the principles of work classification according to the degree of severity, harmfulness and danger. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya = Labor Hygiene and Professional Diseases*. 1972;3:4–9. In Russian].
16. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. Л.: ЛНИИ ФК, 1976: 18 с. [Khanin YL. A short guide to the application of the Spielberger Reactive and Personality Anxiety Scale. L.: LNI FK, 1976: 18 p. In Russian].
17. Андриященко А.В., Дробизhev М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003;5:11–18 [Andryushchenko AV, Drobizhev MJ, Dobrovolsky AV. Comparative estimation of CES-D, BDI and HADS(d) scales in diagnostics of depression in general medical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii = J Neurol Psych*. 2003;5:11–18. In Russian].
18. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: Практическое руководство. СПб., 1998: 136 с. [Rubinstein S. Ya. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic: A practical guide. SPb., 1998: 136 p. In Russian].

19. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res.* 1967;11(2):213–218. doi:10.1016/0022-3999(67)90010-4
20. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Беребин М. А. Методика для диагностики уровня социальной фрустрированности и ее практическое применение: методические рекомендации. СПб., 2004: 24 с. [Wasserman LI, Iovlev BV, Berebin MA. Technique for diagnosing the level of social frustration and its practical application: methodological recommendations. SPb., 2004: 24 p. In Russian].
21. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и медицинских психологов. СПб., 2009: 37 с. [Wasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER. Technique for psychological diagnostics of ways of coping with stressful and problematic situations for the person: a manual for doctors and medical psychologists. SPb., 2009: 37 p. In Russian].
22. Кухарчук В. В., Езов М. В., Сергиенко И. В., Арабидзе Г. Г., Балахонова Т. В., Гуревич В. С. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6–29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29 [Kuharchuk VV, Ezov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Balakhonova TV, Gurevich VS et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) / National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA) clinical guidelines on diagnosis and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis (2020). *Eurasian heart journal.* 2020;(2):6–29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29. In Russian].
23. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990;186:464–478. doi:10.1016/0076-6879(90)86141-h
24. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1994;233:346–357. doi:10.1016/s0076-6879(94)33040-9
25. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А., Порохов И. Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии.* 1995;41(1):24–26 [Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA, Porotov IG. Oxidative modification of human serum proteins, method of its determination. *Voprosy Meditsinskoy Khimii = Probl Med Chem.* 1995;41(1):24–26. In Russian].
26. Фомина М. А., Абаленихина Ю. В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИО РязГМУ, 2014: 60 с. [Fomina MA, Abalenikhina YuV. Method of complex assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids: guidelines. Ryazan: Ryazan State Medical University, 2014: 60 p. In Russian].
27. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450–458. doi:10.1016/0002-9149(86)90771-x
28. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis.* 1988;70(3):253–261. doi:10.1016/0021-9150(88)90176-1
29. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
30. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(4):554–566. doi: 10.1161/01.ATV.00000060460.52916.D6
31. Würtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation.* 2015;131(9):774–785. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116
32. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008;583(2–3):174–185. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.071
33. Cole SW, Hawkey LC, Arevalo JM, Cacioppo JT. Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(7):3080–3085. doi:10.1073/pnas.1014218108
34. Wang S, Wu H, Zhang Q, Xu J, Fan Y. Impact of baseline prehypertension on cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4857–4860. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.063
35. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Glob Heart.* 2012;7(2):113–120. doi:10.1016/j.gheart.2012.05.003
36. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circ J.* 2019;83(10):1980–1985. doi:10.1253/circj.CJ-19-0323
37. Furloria S, Subramanian V, Karupiah S, Kumari U, Sathasivam K, Meenakshi DU et al. A comprehensive review on source, types, effects, nanotechnology, detection, and therapeutic management of reactive carbonyl species associated with various chronic diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11):1075. doi:10.3390/antiox9111075
38. Дубинина Е. Е., Щедрина Л. В., Мазо Г. Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть I. Успехи физиологических наук. 2021;52(1):31–48 [Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. Basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part 1. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Adv Physiol Sci.* 2021;52(1):31–48. In Russian].
39. Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev.* 2014;33(2):79–97. doi:10.1002/mas.21381
40. Aldini G, Domingues MR, Spickett CM, Domingues P, Altomare A, Sánchez-Gómez FJ et al. Protein lipoxidation: Detection strategies and challenges. *Redox Biol.* 2015;5:253–266. doi:10.1016/j.redox.2015.05.003
41. Бастриков О. Ю., Григоричева Е. А. Прогностическая значимость факторов риска неинфекционных заболеваний у работников птицеводческого предприятия (по данным 8-летнего проспективного исследования). *Профилактическая медицина.* 2021;24(7):22–29. [Bastrikov OYu, Grigoricheva EA. Prognostic value of risk factors for non-infectious diseases in workers of a poultry enterprise (according to an 8-year prospective study). *Profilakticheskaya Meditsina = Prev Med.* 2021;24(7):22–29. In Russian].
42. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, Chuang ML, Levy D, Manning WJ et al. Left ventricular structure and risk of cardiovascular events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e002188. doi:10.1161/JAHA.115.002188

43. Fernandes LP, Barreto ATF, Neto MG, Câmara EJN, Durães AR, Roevers L et al. Prognostic power of conventional echocardiography in individuals without history of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinics* (Sao Paulo). 2021;76:e2754. doi:10.6061/clinics/2021/e2754

44. Pico-Alfonso MA, Mastorci F, Ceresini G, Ceda GP, Manghi M, Pino O et al. Acute psychosocial challenge and cardiac autonomic response in women: the role of estrogens, corticosteroids, and behavioral coping styles. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):451–463. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.02.009

45. Тушкова К. В., Бундало Н. Л. Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;3(81):89–93 [Tushkova KV, Bundalo NL. Reactive and personality anxiety in men and women with post-traumatic stress disorder of varying severity. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie = Sib Med Review*. 2013;3(81):89–93. In Russian].

46. Mücke M, Ludyga S, Colledge F, Gerber M. Influence of regular physical activity and fitness on stress reactivity as measured with the trier social stress test protocol: A Systematic Review. *Sports Med*. 2018;48(11):2607–2622. doi:10.1007/s40279-018-0979-0

47. Бастриков О. Ю. Психосоматические и гендерные аспекты изучения функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;6(178):77–81. doi:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-77-81 [Bastrikov OYu. Psychosomatic and gender aspects of the study of functional gastrointestinal disorders. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Exp Clin Gastroenterol*. 2020;6(178):77–81. doi:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-77-81. In Russian].

Информация об авторах

Бастриков Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5430-0274, e-mail: obastrikov@yandex.ru;

Григоричева Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1843-5312, e-mail: lenaqrq@rambler.ru;

Исаева Елена Рудольфовна — доктор психологических наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7731-7693, e-mail: isajeva@yandex.ru.

Author information

Oleg Yu. Bastrikov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the South-Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-5430-0274, e-mail: obastrikov@yandex.ru;

Elena A. Grigorieva, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology of the South-Ural State Medical University, ORCID: 0000-0003-1843-5312, e-mail: lenaqrq@rambler.ru;

Elena R. Isayeva, Doctor of Psychology, Professor, Head of the Department of General and Clinical Psychology of the Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7731-7693, e-mail: isajeva@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64-053.86

Частота артериальной гипертензии у лиц молодого возраста при разных типах сахарного диабета

А. К. Овсянникова^{1, 2}, М. В. Дудина¹,
Р. Б. Галенок³, О. Д. Рымар¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии
и профилактической медицины — филиал Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Новосибирский
национальный исследовательский государственный
университет», Новосибирск, Россия

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

Контактная информация:

Овсянникова Алла Константиновна,
НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ
ФИЦ ИЦГ СО РАН,
ул. Бориса Богаткова, д. 175/1,
г. Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Статья поступила в редакцию
23.06.22 и принята к печати 20.07.22.

Резюме

Частыми коморбидными заболеваниями являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), с которыми связан высокий уровень инвалидности и смертности. Согласно данным литературы, АГ встречается у 50–80% пациентов с СД 2-го типа (СД2) (которые составляют более 90% популяции лиц с СД), по сравнению с 30% пациентов с СД 1-го типа (СД1). Сравнительных исследований по изучению частоты АГ у молодых пациентов с разными типами СД в сибирском регионе не проводилось. **Целью** исследовательской **работы** было изучить частоту АГ и ассоциаций АГ с клиническими и лабораторными показателями при различных типах СД, диагностированного до 45 лет. **Материалы и методы.** Для проведения обследования было включено 174 пациента с дебютом СД от 18 до 45 лет, которые находились под наблюдением в НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН: у 20 пациентов верифицирован СД1 (1-я группа), у 80 — СД2 (2-я группа), у 20 — HNF1A-MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) (3-я группа), у 36 — GCK-MODY (4-я группа), у 18 — LADA (“latent autoimmune diabetes in adults”) (5-я группа). Всем пациентам проведены клинический осмотр, определение показателей углеводного обмена и основных биохимических параметров. **Результаты.** Все группы были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности СД. АГ 1–2-й степени в 1-й группе выявлена у 5 пациентов (25,0%), во 2-й — у 20 человек (25,0%), в 3-й — у 5 (25,0%), в 4-й — у 4 (11,1%), в 5-й — у 4 (22,2%), значимые различия не определены. При разных типах СД наличие АГ ассоциировано с различными клиническими и лабораторными показателями. У лиц с СД1 выявлена корреляционная связь АГ с возрастом пациента, с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности; при СД2 — с продолжительностью диабета, возрастом пациента, индексом массы тела, показателями глюкозы плазмы натощак, липидного спектра и диабетическими осложнениями; при HNF1A-MODY — с диабетическими осложнениями; при GCK-MODY — с продолжительностью СД, возрастом пациента, уровнем общего холестерина, развитием нефропатии;

при LADA — с показателями углеводного обмена и триглицеридов. **Заключение.** Таким образом, при любом типе СД у лиц молодого возраста необходимо проводить скрининг для определения наличия АГ. В зависимости от типа СД необходимо учитывать клинические и лабораторные показатели, с которыми ассоциировано наличие АГ.

Ключевые слова: сахарный диабет, молодые пациенты, LADA, MODY, артериальная гипертензия

Для цитирования: Овсянникова А.К., Дудина М.В., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Частота артериальной гипертензии у лиц молодого возраста при разных типах сахарного диабета. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):585–592. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-585-592

The frequency of arterial hypertension in young people with different types of diabetes mellitus

A. K. Ovsyannikova^{1,2}, M. V. Dudina¹,
R. B. Galenok³, O. D. Rymar¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Alla K. Ovsyannikova,
Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
175/1 Borisa Bogatkova street, Novosibirsk, 630089 Russia.
E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Received 23 June 2022;
accepted 20 July 2022.

Abstract

Objective. Arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) are frequent comorbid diseases, which are associated with a high level of disability and mortality. According to the literature hypertension occurs in 50–80 % of patients with type 2 diabetes (DM2) (which constitute more than 90 % of the population with type 2 diabetes), compared with 30 % of patients with type 1 diabetes (DM1). Comparative studies on the frequency of AH in young patients with different types of DM in the Siberian region have not been conducted. The aim of the research work was to study the frequency of AH and associations of AH with clinical and laboratory parameters in various types of DM diagnosed before the age of 45 years. **Design and methods.** 174 patients with the onset of DM from 18 to 45 years old were included. They were under observation at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences: in 20 patients DM1 was verified (group 1), in 80 — DM2 (group 2), 20 had HNF1A-MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) (group 3), 36 had GCK-MODY (group 4), 18 had LADA (“latent autoimmune diabetes in adults”) (Group 5). All patients was done a clinical examination, determination of indicators of carbohydrate metabolism and basic biochemical parameters. **Results.** All groups were comparable in terms of gender, age, and duration of DM. AH of 1–2 degrees in group 1 was detected in 5 patients (25,0 %), in 2 — in 20 people (25,0 %), in 3 — in 5 (25,0 %), in 4 — in 4 (11,1 %), in 5 — in 4 (22,2 %), significant differences were not identified. In different types of DM the development of AH is associated with various clinical and laboratory parameters. In DM1, the development of AH has a correlation with the age of the patient, with the level of low-density lipoprotein cholesterol; in DM2 — with the duration of diabetes, the patient’s age, body mass index, glucose level, lipid spectrum and diabetic complications; with HNF1A-MODY —

with diabetic complications; with GCK-MODY — with the duration of diabetes, the age of the patient, with the level of total cholesterol, with the development of nephropathy; with LADA — with indicators of carbohydrate metabolism and triglycerides. **Conclusions.** It is necessary to screen for the presence of AH for any type of DM in young people. It is necessary to take into account the clinical and laboratory parameters associated with the AH depending on the type of DM.

Key words: diabetes mellitus, young patients, LADA, MODY, arterial hypertension

For citation: Ovsyannikova AK, Dudina MV, Galenok RB, Rymar OD. The frequency of arterial hypertension in young people with different types of diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(5):585–592. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-585-592

Введение

Частыми коморбидными заболеваниями в клинике внутренних болезней, эндокринологии являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), с которыми связан высокий уровень инвалидности и смертности. Согласно данным литературы, АГ встречается у 50–80 % пациентов с СД 2-го типа (СД2) (которые составляют более 90 % популяции лиц с СД) [1], по сравнению с 30 % пациентов с СД 1-го типа (СД1) [2, 3]. Сравнительных исследований по изучению частоты АГ у молодых пациентов с разными типами СД в сибирском регионе не проводилось. У лиц с диагностированной гипергликемией до 45 лет может определяться СД1, СД2, LADA (“latent autoimmune diabetes in adults”) и MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, «диабет взрослого типа у молодых») [4, 5]. MODY — гетерогенная аутосомно-доминантно наследуемая группа заболеваний, обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β-клеток поджелудочной железы [6, 7]. К настоящему времени известно 14 форм MODY, самыми частыми подтипами являются 2 (GCK-MODY) и 3 (HNF1A-MODY), на которые приходится 90 % выявленных случаев [8]. Поэтому в данной исследовательской работе среди пациентов с MODY будут включены пациенты с GCK-MODY и HNF1A-MODY.

В связи с особой значимостью сочетания АГ и СД, ухудшающих прогноз в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [2], актуально изучение частоты АГ при различных типах СД, диагностированного до 45 лет (молодой возраст по классификации ВОЗ), и ассоциаций АГ с клиническими и лабораторными показателями. Сочетание АГ и СД делает их прогностически опасными даже на ранних стадиях развития любого из заболеваний и требует индивидуального подхода к пациенту, комплексной диагностики и лечения [1].

Целью данного исследования было определить частоту АГ при различных типах СД у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

Дизайн и методы исследования, а также образец информированного согласия на участие в исследовании были рассмотрены и одобрены этическим комитетом НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН (протокол № 2 от 11.02.2014). Для проведения обследования было включено 174 пациента с дебютом СД от 18 до 45 лет, которые находились под наблюдением в НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН: у 20 пациентов верифицирован СД1 (1-я группа), у 80 — СД2 (2-я группа), у 20 — HNF1A-MODY (3-я группа), у 36 — GCK-MODY (4-я группа), у 18 — LADA (5-я группа). Всем пациентам проведены следующие исследования:

1. Клинический осмотр: сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование (измерение индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД)). У всех пациентов дважды измерялось АД на доминирующей руке автоматическим тонометром с интервалом 2 минуты, в положении сидя. АГ диагностировалась при уровне АД выше 139/89 мм рт. ст. (ВНОК, 2009 г.). В исследование включались пациенты, которые не использовали антигипертензивную терапию.

Проводился скрининг на хронические диабетические осложнения: осмотр окулиста для определения наличия ретинопатии (визиометрия, тонометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза при расширенном зрачке, офтальмоскопия при расширенном зрачке); диагностирование нефропатии (расчет скорости клубочковой фильтрации, определение экскреции альбумина с мочой); определение периферической нейропатии (сбор жалоб, осмотр кожных покровов и оценка периферической чувствительности).

2. Лабораторные исследования: кровь для биохимического анализа забиралась из локтевой вены вакутейнером в положении сидя после 12-часового голодания. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) измерялся на приборе NycocardREADERII методом боратного аффинного анализа. С-пептид определялся методом иммуноферментного анализа, тест-набором Monobind Inc., USA.

Липидный профиль: определение содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Bioson, Germany. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ}/5))$ мг/дл [D. S. Friedwald, 1972].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью программы IBM SPSS Statistics (версия 20.0). Так как некоторые группы были малочисленными, использовались непараметрические методы анализа: вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха — 25-й и 75-й процентиля, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна–Уитни. Для определения сопряженности дихотомических переменных использовался χ^2 по критерию Фишера. Связи между признаками оценивались вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности СД (табл. 1). Количество мужчин в 1-й группе было 11 человек (55,0%), во 2-й группе — 29 (36,3%), в 3-й — 8 (40,0%), в 4-й — 12 (33,3%), в 5-й — 6 (33,3%), значимых различий между группами не получено. Более высокий показатель медианы ИМТ выявлен у пациентов с СД2 в сравнении с СД1 ($p = 0,017$) и в сравнении с LADA ($p = 0,001$) (табл. 2).

Медиана систолического АД (САД) у лиц из 1-й группы — 128,0 [112,0; 136,0] мм рт. ст., диастолического (ДАД) — 86,0 [74,0; 92,0] мм рт. ст., во 2-й группе — 132,0 [124,0; 146,0] мм рт. ст. и 88,0 [78,0; 95,0] мм рт. ст. соответственно, в 3-й — 126,0 [118,0; 138,0] мм рт. ст. и 87,0 [82,0; 93,0] мм рт. ст., в 4-й — 122,0 [112,0; 134,0] мм рт. ст. и 81,0 [76,0; 85,0] мм рт. ст., в 5-й — 124,0 [116,0; 130,0] мм рт. ст. и 84,0 [80,0; 88,0] мм рт. ст. (табл. 2), значимых различий между группами не получено. Частота АГ во всех обследованных группах выявлена в одинаковом проценте случаев: в 1-й группе — у 5 пациентов (25,0%), во 2-й — у 20 человек (25,0%), в 3-й — у 5 (25,0%), в 4-й — у 4 (11,1%), в 5-й — у 4 (22,2%). Значимые различия не определены.

При изучении показателей углеводного обмена определено, что медиана гликированного гемоглоби-

на (HbA_1C) и глюкозы плазмы натощак были значительно выше в группе пациентов с СД1, чем при других типах СД (табл. 2). Среди показателей липидного спектра наиболее высокие значения медианы ОХС и ХС ЛПНП выявлены у лиц с СД2 и LADA, однако, разница не достигла статистической значимости.

Были изучены ассоциации наличия АГ с различными клиническими, лабораторными показателями, а также с диабетическими хроническими осложнениями. Выявлено, что при СД1 наличие АГ имеет положительную корреляционную связь с возрастом пациента ($R = 0,522$, $p = 0,018$) и с ХС ЛПНП ($R = 0,492$, $p = 0,027$). При СД2 определены положительные ассоциации с продолжительностью СД ($R = 0,266$, $p = 0,017$), с возрастом пациента на момент осмотра ($R = 0,491$, $p < 0,001$), с ИМТ ($R = 0,374$, $p = 0,001$), с глюкозой плазмы натощак ($R = 0,431$, $p < 0,001$), с ОХС ($R = 0,239$, $p = 0,033$), с ТГ ($R = 0,262$, $p = 0,019$), с ХС ЛПНП ($R = 0,252$, $p = 0,024$), с наличием нейропатии ($R = 0,485$, $p < 0,001$), ретинопатии ($R = 0,251$, $p = 0,025$), нефропатии ($R = 0,251$, $p = 0,025$); обратная ассоциация наличия АГ с ХС ЛПВП ($R = -0,324$, $p = 0,002$). При HNF1A-MODY выявлена положительная корреляционная связь АГ с продолжительностью СД ($R = 0,584$, $p = 0,007$), с наличием нейропатии ($R = 0,733$, $p < 0,001$), ретинопатии ($R = 0,577$, $p = 0,008$) и нефропатии ($R = 0,577$, $p = 0,008$). При GCK-MODY: прямые ассоциации наличия АГ с продолжительностью СД ($R = 0,432$, $p = 0,009$), с возрастом пациентов ($R = 0,358$, $p = 0,032$), с ОХС ($R = 0,375$, $p = 0,024$), с наличием нефропатии ($R = 0,478$, $p = 0,003$). При LADA положительная корреляционная связь определена между наличием АГ и HbA_1C ($R = 0,529$, $p = 0,024$), глюкозой плазмы натощак ($R = 0,478$, $p = 0,045$), с ТГ ($R = 0,532$, $p = 0,023$).

Таким образом, при любом типе СД у лиц молодого возраста необходимо проводить скрининг для определения наличия АГ. В зависимости от типа СД необходимо учитывать клинические и лабораторные показатели, с которыми ассоциировано наличие АГ.

Обсуждение

Взаимосвязь АГ и СД несомненна: не только АГ чаще встречается у пациентов с СД, но и СД чаще встречается у лиц с АГ, чем в общей популяции [9]. Частота АГ при СД зависит от многих факторов: от продолжительности заболевания, его патогенеза, наличия инсулинорезистентности (ИР) и диабетических осложнений.

У 80% пациентов с СД1 со временем развивается диабетическая нефропатия, что является фактором риска АГ [10]. По данным J. J. Chillaron и соавторов, АГ определяется у 30% пациентов с СД1 стар-

Таблица 1

**ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Показатель	СД1, n = 20	СД2, n = 80	HNF1A- MODY, n = 20	GCK-MO- DY, n = 36	LADA, n = 18
Продолжительность СД, Ме [25; 75] лет	3,0 [1,2; 8,7]	3,5 [1,0; 8,0]	4,0 [1,2; 9,2]	1,0 [0,4; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]
Возраст на момент осмотра, Ме [25; 75] лет	31,0 [27,0; 44,5]	36,0 [31,5; 43,7]	39,5 [36,2; 45,7]	36,0 [30,0; 45,7]	36,0 [31,2; 48,5]
Количество лиц мужского пола, n (%)	11 (55,0)	29 (36,3)	8 (40,0)	12 (33,3)	6 (33,3)
Количество лиц женского пола, n (%)	9 (45,0)	51 (63,7)	12 (60,0)	24 (66,7)	12 (66,7)

Примечание: СД — сахарный диабет; LADA — latent autoimmune diabetes in adults; MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young.

Таблица 2

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Показатель	СД1, n = 20	СД2, n = 80	HNF1A-MODY, n = 20	GCK-MODY, n = 36	LADA, n = 18
	Ме [25; 75]				
ИМТ, кг/м ²	23,0* [20,9; 24,9]	24,7** [22,5; 29,6]	23,5 [22,0; 24,4]	23,4 [21,6; 24,6]	21,0 [20,0; 22,7]
САД, мм рт. ст.	128,0 [112,0; 136,0]	132,0 [124,0; 146,0]	126,0 [118,0; 138,0]	122,0 [112,0; 134,0]	124,0 [116,0; 130,0]
ДАД, мм рт. ст.	86,0 [74,0; 92,0]	88,0 [78,0; 95,0]	87,0 [82,0; 93,0]	81,0 [76,0; 85,0]	84,0 [80,0; 88,0]
HbA1c, %	8,4 [7,3; 10,9]*	6,3 [5,5; 7,7]	7,1 [6,8; 7,6] ^{^, b}	6,1 [6,0; 6,7] ^{^^}	7,1 [6,5; 8,1] ^{a, c}
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	10,1 [7,7; 15,0]*	6,5 [5,7; 8,4]	7,0 [7,0; 8,0] ^{^, b}	6,0 [5,8; 7,0] ^{^^}	7,2 [6,6; 8,8] ^{a, c}
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,0; 5,4]	4,9 [4,0; 5,6]	4,3 [4,0; 5,7]	4,5 [4,3; 5,1]	4,8 [4,0; 6,9]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,0; 3,2]	2,7 [1,8; 3,3]	2,5 [1,9; 3,0]	2,0 [1,7; 2,8]	2,8 [2,0; 3,9]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,3; 1,8]*	1,3 [1,1; 2,5]	1,3 [1,1; 1,3] [^]	1,3 [1,0; 1,4] ^{^^}	1,3 [1,2; 1,4] ^a
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	1,3 [0,9; 1,8]	1,4 [1,2; 1,6] [^]	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,0; 1,7]

Примечание: СД — сахарный диабет; MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young; LADA — latent autoimmune diabetes in adults; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; * — $p_{\text{СД1-СД2}} < 0,05$; ** — $p_{\text{СД2-LADA}} < 0,05$; [^] — $p_{\text{СД1-HNF1A-MODY}} < 0,05$; ^{^^} — $p_{\text{СД1-GCK-MODY}} < 0,05$; ^a — $p_{\text{СД1-LADA}} < 0,05$; ^b — $p_{\text{GCK-MODY-HNF1A-MODY}} < 0,05$; ^c — $p_{\text{GCK-MODY-LADA}} < 0,05$.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА КОКСА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Независимая переменная (предиктор)	Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	Exp B (HR)	95 % ДИ	p
Семейный статус (вдова)	10,668	1,758–65,001	0,010
ДАД, мм рт. ст.	1,060	1,010–1,123	0,049
Физическая активность вне работы	0,312	0,115–0,847	0,022

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА КОКСА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН

Независимая переменная (предиктор)	Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	Exp B (HR)	95 % ДИ	p
Личностная тревожность	6,497	1,022–41,298	0,047
Высокое нормальное АД	4,106	1,376–12,257	0,011
Стаж курения, в годах	1,086	1,023–1,153	0,007

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление.

ше 18 лет и ассоциирована с возрастом пациентов, продолжительностью СД, мужским полом, ИМТ, нефропатией [11]. Представление данных о частоте АГ у подростков и молодых пациентов с СД1 может варьировать в одной и той же популяции и зависит от используемой классификации АГ, например, 28–54 % в возрастной когорте 15–20 лет в США [12]. По данным D. Dabelea и соавторов, АГ в возрастной группе пациентов до 18 лет при СД1 также встречается значительно реже, чем при СД2 (10 % и 22 % соответственно) [13]. В нашей исследовательской работе частота АГ у молодых пациентов с СД1 определена в 25 % случаев и была ассоциирована с возрастом пациентов и с ХС ЛПНП.

При СД2 одним из основных патогенетических звеньев развития АГ является ИР. Исследование Framingham Offspring Study определяло взаимосвязь между чувствительностью к инсулину и 4-летним риском развития АГ у 1933 участников без гипертензии. Этот анализ показал, что связь между чувствительностью/резистентностью к инсулину и АГ была значимой и оставалась такой после поправки на увеличение ИМТ [14]. Эти данные свидетельствуют о том, что ожирение и ИР неразрывно связаны с развитием АГ, в том числе при СД2. По данным S. P. Marbaniang и соавторов, избыточный вес и ожи-

рение было основным фактором риска развития АГ и СД у лиц 15–49 лет [15]. Для возрастной группы 25–45 лет частота АГ при СД2 составляла 70 %, однако для этой выборки не показана продолжительность СД, которая из-за более высокого возраста может быть больше, поэтому и частота АГ выше [16]. В нашей исследовательской работе частота АГ при СД2 была сопоставимой с другими типами СД, но ИМТ у лиц с СД2 был значимо выше. При СД2 определены положительные ассоциации АГ с продолжительностью СД, с возрастом пациента на момент осмотра, с ИМТ, с глюкозой плазмы натощак, с ОХС, с ТГ, с ХС ЛПНП, с нейропатией, с ретинопатией, с нефропатией; обратная ассоциация с ХС ЛПВП. Также нами была обнаружена положительная корреляция между наличием АГ и наличием избыточного веса при СД2 у лиц молодого возраста, что сопоставимо с данными других ученых. В данной исследовательской работе не выявлены различия по частоте АГ при СД2 и других типах СД, хотя в исследованиях показана более высокая частота при СД2. Возможно, это связано с небольшой продолжительностью гипергликемии и молодым возрастом исследуемых групп и разовьется в дальнейшем, что требует наблюдения за данной группой пациентов.

Ген HNF1A при MODY 3 кроме гипергликемии

ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца, в том числе инфарктом миокарда и с факторами риска развития данного состояния, включая дислипидемию. Показано, что одной из причин развития дислипидемии при HNF1A-MODY является инактивирующая мутация в гене HNF1A, которая приводит к резкому снижению экспрессии мРНК PCSK9 (proproteinconvertase subtilisin/kexintype 9) [17]. Дислипидемия при HNF1A-MODY [18] приводит к тому, что при этом типе чаще, чем при других типах MODY, и с такой же частотой, как при СД1 и СД2, диагностируются макроваскулярные осложнения и, возможно, АГ. В проведенном исследовании различия в показателях липидного профиля между пациентами с HNF1A-MODY и с другими типами СД не получены: вероятно, это связано с малочисленными группами. В данной исследовательской работе, так же, как и у лиц с СД2, были получены ассоциации АГ с диабетическими осложнениями у лиц молодого возраста с HNF1A-MODY: положительная корреляционная связь АГ с продолжительностью СД, с нейропатией, ретинопатией и нефропатией. Пациенты из данного исследования не принимали липидснижающую терапию.

При GCK-MODY в данной исследовательской работе выявлена сопоставимая частота АГ по сравнению с группами пациентов с другими типами диабета. Ранее частота АГ при GCK-MODY не изучалась.

Частота АГ при LADA в литературе не описана. По нашим данным, она сопоставима с частотой в группах пациентов с другими типами СД. Однако только при LADA выявлены ассоциации частоты АГ с показателями глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c}, то есть с показателями углеводного обмена.

Выводы

1. Продemonстрирована сопоставимая высокая частота АГ (25 %) у лиц молодого возраста с разными типами диабета: при СД1, СД2, GCK-MODY, HNF1A-MODY, LADA.

2. С наличием АГ при различных типах СД у лиц молодого возраста ассоциированы возраст пациентов, продолжительность СД, показатели глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, липидов сыворотки крови и микрососудистые диабетические осложнения.

Финансирование / Financing

Формирование групп для исследования, осмотр пациентов выполнены в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — докторов наук МД-3017.2022.3. Биохимическое обследование пациентов выполнено в рамках бюджетной темы

№ 122031700094–5. / The formation of groups for research, examination of patients were carried out within the framework of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — doctors of sciences MD-3017.2022.3. Biochemical examination of patients was performed within the framework of budget topic No. 122031700094–5.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Cloutier L, Lamarre-Cliche M. Hypertension in adults with type 2 diabetes: a review of blood pressure measurement methods, targets and therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42(2):188–195. doi:10.1016/j.cjcd.2018.01.012
2. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(2):160–166. doi:10.1007/s11883-012-0227-2
3. Chillarón JJ, Sales MP, Flores-Le-Roux JA, Murillo J, Benaiges D, Castells I et al. Insulin resistance and hypertension in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2011;25(4):232–236. doi:10.1016/j.jdiacomp.2011.03.006
4. Кононенко И. В., Смирнова О. М., Майоров А. Ю., Шестакова М. В. Классификация сахарного диабета. Всемирная организация здравоохранения. 2019 г. Что нового? Сахарный диабет. 2020;23(4):329–339. doi:10.14341/DM12405 [Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? Diabetes Mellitus. 2020;23(4):329–339. In Russian].
5. Овсянникова А. К., Галенок Р. Б., Рымар О. Д. Роль “latent autoimmune diabetes in adults” в структуре сахарного диабета у лиц молодого возраста. Медицинский совет. 2021;21(1):150–155. doi:10.21518/2079-701X-2021-21-1-150-155. [Ovsyannikova AK, Galenok RB, Rymar OD. The role of “latent autoimmune diabetes in adults” in rare cases of diabetes mellitus in young people. Medical Advice. 2021;21(1):150–155. In Russian].
6. Зубкова Н. А., Гроева О. А., Тихонович Ю. В., Петров В. М., Васильев Е. В., Тюльпачов А. Н. и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A. *J Personal Med*. 2017;1(1):40–48. doi:10.14341/WJPM9298 [Zubkova NA, Gioeva OA, Tikhonovich YV, Petrov VM, Vasiliev EV, Tyulpakov AN et al. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in GCK, HNF1A AND HNF4A genes. *J Personal Med*. 2017;1(1):40–48. In Russian].
7. Рымар О. Д., Овсянникова А. К., Мустафина С. В., Максимов В. Н., Куликов И. В., Воевода М. И. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(2–4):45–49 [Rymar OD, Ovsyannikova AK, Mustafina SV, Maximov VN, Kulikov IV, Voevoda MI. The role of MODY-diabetes in the structure of the incidence of diabetes mellitus among young patients. *Sib Med J*. 2011;26(2–4):45–49. In Russian].
8. Misra S, Shields B, Colclough K, Johnston DG, Oliver NS, Ellard S et al. South Asian individuals with diabetes who are referred for MODY testing in the UK have a lower mutation pick-up rate

than white European people. *Diabetologia*. 2016;59(10):2262–2265. doi:10.1007/s00125-016-4056-7

9. Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197–1205. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981

10. Lithovius R, Harjutsalo V, Mutter S, Gordin D, Forsblom C, Groop PH et al. FinnDiane Study Group. Resistant hypertension and risk of adverse events in individuals with type 1 diabetes: a Nationwide Prospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1885–1892. doi:10.2337/dc20-0170

11. Chillarón JJ, Sales MP, Flores-Le-Roux JA, Murillo J, Benaiges D, Castells I et al. Insulin resistance and hypertension in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2011;25(4):232–236. doi:10.1016/j.jdiacomp.2011.03.006

12. Dost A, Bechtold S, Fink K, Bonfig W, Wiemann D, Kapellen TM et al. 2017 American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline: impact on prevalence of arterial hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1311–1318. doi:10.2337/dc19-2022

13. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA*. 2017;317(8):825–835. doi:10.1001/jama.2017.0686

14. Arnlöv J, Pencina MJ, Nam BH, Meigs JB, Fox CS, Levy D et al. Relations of insulin sensitivity to longitudinal blood pressure tracking: variations with baseline age, body mass index, and blood pressure. *Circulation*. 2005;112(12):1719–1727. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535039

15. Marbaniang SP, Lhungdim H, Chauhan S, Srivastava S. Interaction of multiple risk factors and population attributable fraction for type 2 diabetes and hypertension among adults aged 15–49 years in Northeast India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(5):102227. doi:10.1016/j.dsx.2021.102227

16. Мустафина С. В., Овсянникова А. К., Воевода М. И., Денисова Д. В., Щербакова Л. В., Рымар О. Д. Распространенность компонентов метаболического синдрома при сахарном диабете 2-го типа и типа MODY у молодых жителей Новосибирска. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):55–59. doi:10.26442/terarkh201890104-59 [Mustafina SV, Ovsyannikova AK, Voevoda MI, Denisova DV, Sherbakova LV, Rymar OD. The prevalence of components of metabolic syndrome in the patients with diabetes melitus type 2 and MODY diabetes in young people of Novosibirsk. *Ther Arch*. 2018;90(10):55–59. In Russian].

17. Dong B, Wu M, Li H, Kraemer FB, Adeli K, Seidah NG et al. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1 and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1486–1495.

18. Hu M, Huang X, Han X, Ji L. Loss of HNF1 α function contributes to hepatocyte proliferation and abnormal cholesterol metabolism via downregulating miR-122: a novel mechanism of MODY3. *Diabetes Metab Syndr Obesit Targ Ther*. 2020;13:627–639. doi:10.2147/DMSO.S236915

Информация об авторах

Овсянникова Алла Константиновна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, доцент ФГАОУ ВО Новосибирский НИИ ГУ;

Дудина Марина Владимировна — младший научный сотрудник НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН;

Галенок Регина Борисовна — студент 5-го курса ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России;

Рымар Оксана Дмитриевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН.

Author information

Alla K. Ovsyannikova, Doctor of Medical Sciences, Researcher of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Assistant Professor of Novosibirsk National Research State University;

Marina V. Dudina, Researcher of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Regina B. Galenok, Student of 5th Course of Novosibirsk State Medical University;

Oksana D. Rymar, Doctor of Medical Sciences, Researcher, Head of laboratory of clinical, population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:575.113(571.54/.55)

Исследование варианта rs11064153 гена SCNN 1A у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых людей на территории Забайкальского края

З. А. Покоева¹, Б. С. Пушкарев¹, О. В. Большакова¹,
Н. А. Ильямакова², Ю. А. Витковский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

² Читинское учреждение здравоохранения «Краевая больница «Российские железные дороги — Медицина» города Чита», Чита, Россия

Контактная информация:

Покоева Зоя Андреевна,
ФГБОУ ВО «Читинская ГМА»
Минздрава России,
ул. Горького, д. 39А, г. Чита,
Россия, 672000.
E-mail: flowersonthemirror@gmail.com

Статья поступила в редакцию
30.06.21 и принята к печати 03.06.22.

Резюме

Цель исследования — оценить предполагаемую связь варианта rs11064153 гена натриевых каналов SCNN 1A с артериальной гипертензией (АГ) среди пациентов, страдающих АГ, и относительно здоровых людей в Забайкальском крае. **Материалы и методы.** В настоящее исследование были включены 106 пациентов с подтвержденным диагнозом АГ. Все участники были включены в исследование после подписания информированного согласия. Контрольную группу составили 98 практически здоровых человек. Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст в группе с первичной АГ был $45 \pm 9,7$ лет, в контрольной группе — $42,5 \pm 5,8$ лет. Число мужчин в группе 1: $78/106 = 74\%$ (с 95 % доверительным интервалом (ДИ) от 65 до 82 %), в группе 2: $54/98 = 55\%$ (с 95 % ДИ от 45 до 65 %). Проведено молекулярно-генетическое типирование исследуемых генов. Определение SNV гена натриевых каналов SCNN 1A (rs11064153) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Нами выполнена оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди–Вайнберга, χ^2 -тест, а также оценен показатель «отношение шансов (ОШ)». Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа. **Результаты.** Носительство генотипа *T/T* в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем в группе контроля (97,4 и 86,6 % соответственно; $\chi^2 = 8,60$, $p = 0,01$). Таким образом, носительство *T/T* генотипа гена SCNN 1A повышало вероятность развития АГ у пациентов (ОШ = 2,27, 95 % ДИ 1,29–4,01, $p = 0,01$). Среди пациентов в 1,5 раза чаще выявлялась аллель *T* с частотой 0,78 по сравнению с группой здоровых лиц — 0,22 ($\chi^2 = 7,28$; $p = 0,007$). Генотип *C/C* был выявлен только у трех пациентов из группы АГ (2,8 %) и у семи обследованных из группы контроля (7,1 %). Установлено, что аллель *C* гена SCNN 1A (rs11064153) у пациентов с АГ встречалась в 1,5 раза реже, чем в группе контроля, и ее частота составила 0,22 против 0,34 соответственно ($\chi^2 = 7,28$, $p = 0,007$). Носительство аллели *C* (генотипы *C/C+T/C*) ассоциировано с более низкой частотой встречаемости у пациентов с АГ (ОШ = 0,54, 95 % ДИ 0,35–0,85, $p = 0,007$). В обследованных нами выборках носительство аллели *C* снижало вероятность АГ в 2,3 раза. **Заключение.** Мы выявили, что аллель *T* и генотип *T/T* варианта rs11064153 гена SCNN 1A увеличивает

вероятность развития АГ. Носительство аллели С и генотипа C/C SCNN 1A (rs11064153) снижает вероятность развития АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эпителиальный натриевый канал (ENaC), SCNN 1A, вариант нуклеотидной последовательности, население Забайкальского края

Для цитирования: Покоева З. А., Пушкарев Б. С., Большакова О. В., Ильямакова Н. А., Витковский Ю. А. Исследование варианта rs11064153 гена SCNN 1A у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых людей на территории Забайкальского края. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):593–599. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-593-599

Research of the rs11064153 variant of the SCNN 1A gene in patients with arterial hypertension and in healthy people in the Trans-Baikal Territory

Z. A. Pokoeva¹, B. S. Pushkarev¹, O. V. Bolshakova¹,
N. A. Ilyamakova², Yu. A. Vitkovskiy¹

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia

²Regional Hospital “Russian Railways — Medicine” of the city of Chita, Chita, Russia

Corresponding author:

Zoya A. Pokoeva,
Chita State Medical Academy,
39A Gorky str., Chita, 672000 Russia.
E-mail: flowersonthemirror@gmail.com

Received 30 June 2021;
accepted 03 June 2022.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the putative association of the rs11064153 variant of the SCNN 1A sodium channel gene with arterial hypertension (AH) among patients suffering from AH and relatively healthy people in the Trans-Baikal Territory. **Design and methods.** The present study included 106 patients with a confirmed diagnosis of AH. All participants were included in the study after signing informed consent. The control group consisted of 98 practically healthy people. The groups were comparable in age: the average age in the group with primary AH was $45 \pm 9,7$ years, in the control group — $42,5 \pm 5,8$ years. The number of men in group 1 was 73,6% (78/106), in group 2—55,1% (54/98) of the total number of cases (Chi-square = 7,62, df = 1, $p < 0,005$). Molecular genetics typing of the studied genes was carried out. SNPs of the sodium channel genes SCNN 1A (rs11064153) were determined by real-time polymerase chain reaction. We have evaluated the subordination of the distribution of genotypes of samples to the Hardy-Weinberg equilibrium, χ^2 -test, and also estimated the odds ratio (OR). **Results.** Carriage of the T/T genotype in the group of patients with AH was more frequent than in the control group (97,4% and 86,6%, respectively; $\chi^2 = 8,60$, $p = 0,01$). Thus, carriage of the T/T genotype of the SCNN 1A gene increased the likelihood of AH in patients (OR = 2,27, 95% confidence interval (CI) 1,29–4,01, $p = 0,01$). Among patients, the T allele was detected 1,5 times more often with a frequency of 0,78 compared with the group of healthy individuals — 0,22 ($\chi^2 = 7,28$; $p = 0,007$). The C/C genotype was detected only in three patients from the AH group (2,8%) and in seven patients from the control group (7,1%). It was found that the C allele of the SCNN 1A gene (rs11064153) 5 times less often than in the control group, and its frequency was 0,22 versus 0,34, respectively ($\chi^2 = 7,28$, $p = 0,007$). The carriage of the C allele (C/C+T/C genotypes) is associated with a lower incidence in patients with AH (OR = 0.54; 95% CI 0,35–0,85, $p = 0,007$). In the samples examined by us, the carriage of the C allele reduced the likelihood of AH by 2,3 times. **Conclusions.** We have found that the T allele and the T/T genotype of the rs11064153 variant of the SCNN 1A gene increase the likelihood of

developing hypertension. Carrying allele *C* and the *C/C* SCNN 1A genotype (rs11064153) reduces the likelihood of developing AH.

Key words: arterial hypertension, epithelial sodium channel (ENaC), SCNN 1A, nucleotide sequence variant, population of the Trans-Baikal Territory

For citation: Pokoeva ZA, Pushkarev BS, Bolshakova OV, Ilyamkova NA, Vitkovskiy Yu A. Research of the rs11064153 variant of the SCNN 1A gene in patients with arterial hypertension and in healthy people in the Trans-Baikal Territory. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(5):593–599. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-593-599

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), по данным Всемирной организации здравоохранения, является основной причиной преждевременной смерти и значительно влияет на риск всех основных сердечно-сосудистых заболеваний. Одна из глобальных задач, в связи с этим, снизить распространенность АГ на 33 % в период с 2010 по 2030 год [1].

Основную сложность составляет то, что более чем в 95 % случаев причина повышенного артериального давления (АД) неизвестна, так как АГ относят к мультифакториальным заболеваниям, которые возникают при взаимодействии экзогенных (средовых или life-style) и эндогенных (индивидуальных особенностей генотипа) факторов [2, 3]. Фактически АГ можно рассматривать как болезнь цивилизации в рамках человеческой эволюции, при преодолении экстремальных условий жизни. И со временем АГ стала выявляться все чаще, становясь не только статистически, но и клинически более значимой, из-за своего влияния не только на общую заболеваемость, но и на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Появившиеся сегодня новые технологии генетического анализа упрощают поиск вариантов одонуклеотидных последовательностей (SNV), что становится основным методом выявления предрасположенности к АГ. Отметим, что сегодня выявлены редкие моногенные формы АГ, например, синдром Лидлла [5], однако генетика эссенциальной (первичной) АГ по-прежнему требует дальнейшего изучения — вероятно, потому, что она имеет несколько генетических детерминант [6]. В нынешнюю геномную эру возможность определения задействованных в развитии АГ генов кажется реальной, но четкая идентификация достаточно сложна, отчасти потому, что АГ — это полигенное заболевание, и вклад одного любого гена является незначительным [7]. Основные детерминанты АД, сердечный выброс и общее периферическое сопротивление контролируются сложной сетью взаимодействующих путей, вовлекающие почечные, нервные, эндокринные, сосудистые и другие механизмы. Множественные гены внутри каждой из этих систем вносят свою лепту в специализированные функции, регулирующие АД,

и, следовательно, вполне вероятно, что многие гены способны участвовать в развитии АГ [8].

За последние 8 лет с появлением крупномасштабных ассоциативных исследований генома человека в области молекулярной генетики АГ достигнуты значимые успехи. Так, генетическая основа повышенного АД включает множество генов, которые были идентифицированы с помощью анализа полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) [9, 10]. Например, наиболее важными представляются варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ген ренина (REN), ген ангиотензиногена (AGT), ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ген рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR 1); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов: ген эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS 3), ген эндотелина-1 (EDN 1) и другие [11].

Важно отметить, что большинство описанных вариантов, приводящих к АГ, изменяют водно-натриевый баланс организма, что ведет к увеличению массы циркулирующей крови, и как следствие, — к увеличению минутного объема сердца и повышению АД.

Указанный в данном исследовании эпителиальный натриевый канал (ENaC) является одним из ключевых регуляторов гомеостаза Na^+ и, таким образом, способствует регуляции АД [12]. Физиологическая роль ENaC в долгосрочной регуляции системного кровяного давления связана с наследственными формами гипертонических состояний, вызванных гиперактивностью ENaC, например, при синдроме Лидлла. С другой стороны, потеря функций канала в результате мутаций в субъединицах канала ведет к псевдогипоальдостеронизму (PHA), выражающегося в гипотензии [13].

ENaC каналы представляют собой гетеромерные комплексы, состоящие из 4 субъединиц: α , β , γ и δ . Мутации в генах, кодирующих данные субъединицы ENaC (SCNN 1A, SCNN 1B, SCNN 1G и SCNN 1D), связаны с моногенными гипер- или гипотензивными нарушениями, что подчеркивает важность ENaC в регуляции АД [14].

Ген SCNN 1A расположен на 12 хромосоме в локусе 12p13.31 [15], кодирует α -субъединицу ENaC,

относящегося к суперсемейству дегенерин эпителиальных натриевых каналов (ENaC/DEG). ENaC — это потенциал-независимый ионный канал, участвующий в трансэпителиальном транспорте Na^+ . Другое распространенное название субъединиц ENaC — «чувствительный к амилориду натриевый канал», поскольку ENaC ингибируется амилоридом. Канал ENaC, который регулируется РААС, играет центральную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости и АД [16]. В современных исследованиях обнаружены подтверждения, что эти каналы экспрессируются в различных типах клеток, включая нейроны [17], однако экспериментальных данных очень мало, чтобы сделать окончательные выводы. Эпителиальный натриевый канал (ENaC) экспрессируется в эпителии дистального отдела нефрона, где играет ключевую роль в гомеостазе натрия в почках. Известно, что избыточная реабсорбция натрия почками увеличивает риск развития АГ. Экспрессия субъединиц α , β , и γ ENaC также была описана в эндотелии и гладких мышцах сосудов, что указывает на их роль в сосудистой функции [18]. Его роль на этих участках в регулировании сосудистого тонуса и АД все еще исследуется в настоящее время [19].

Таким образом, значимым в решении задач по предупреждению и снижению заболеваемости АГ, а также смертности от сердечно-сосудистых катастроф является проведение научных исследований генетической предрасположенности к развитию АГ, для разработки персонализированных программ первичной профилактики АГ.

Цель исследования — оценить предполагаемую связь варианта rs11064153 гена натриевых каналов SCNN1A с АГ среди пациентов, страдающих АГ, и относительно здоровых людей в Забайкальском крае.

Материалы и методы

Дизайн исследования построен по принципу «случай-контроль». В настоящее исследование были включены 106 пациентов с подтвержденным диагнозом АГ. Контрольную группу составили 98 практически здоровых человек. Возраст обследуемых составил от 19 до 60 лет. Все исследуемые были европеоидами. Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст в группе с первичной АГ был $45 \pm 9,7$ лет, в контрольной группе — $42,5 \pm 5,8$ лет ($t = 0,7$, $df = 183$, $p = 0,48$). Число мужчин в группе 1: 78/106 = 74 % (с 95 % доверительным интервалом (ДИ) от 65 до 82 %), в группе 2: 54/98 = 55 % (с 95 % ДИ от 45 до 65 %). При использовании точного критерия Фишера для сравнения долей мужчин в 1 и 2 исследуемых группах выявлены

различия между выборочными показателями ($p = 0,0081$; $\text{mid } p = 0,0068$). Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди–Вайнберга.

Верификация диагноза АГ проведена согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по АГ (ЕОАГ, ESH), 2018 года, где АГ 1-й степени соответствует АД 140–159/90–99 мм рт. ст., АГ 2-й степени — АД 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ 3-й степени — АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Таким образом, АГ диагностировалась при повышении цифр АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., измеренных на нескольких приемах у врача и подтвержденных при суточном мониторингировании АД.

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Перед проведением исследования всеми участниками было подписано информированное согласие, подтверждающее возможность проведения генетического анализа. Из исследования были исключены пациенты с вторичными формами АГ (синдром Лиддла, псевдогипоальдостеронизм I типа, феохромоцитомы, гиперкортицизм, объемные образования надпочечников), врожденными и приобретенными пороками сердца, сахарным диабетом, муковисцидозом, онкологическими заболеваниями, хроническими болезнями почек и другими воспалительными и эндокринными заболеваниями. Нами были исключены также беременные, лица, злоупотребляющие алкоголем, и лица, находящиеся на диете с низким содержанием натрия.

Взятие крови осуществляли натошак из локтевой вены обследуемых больных в стерильных условиях. Цельную кровь (4 мл) собирали в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой для генетического анализа. Образцы ДНК хранили при -40°C до анализа. Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «Проба Репид» производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва). Определение SNV проводили при помощи набора реагента: SCNN1A (rs11064153) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени производства компании ООО «ТестГен» (г. Ульяновск). Суммарный объем ПЦР 10 мкл реакционного образца содержал: 3 мкл деионизированной воды, 4 мкл смеси для ПЦР SCNN1A, 2 мкл Tag-полимеразы и 1 мкл исследуемого очищенного образца ДНК, в формате 96-луночного планшета. На основании этих данных управляющая программа строила кривые накопления флуоресцентного сигнала для каждого образца. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2. Амплификацию и детекцию

участков гена SCNN1A выполняли на амплификаторе ДТ-96 (г. Москва, Россия).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10.0. Проведены оценка подчинения распределения генотипов выборок равновесию Харди–Вайнберга, для сравнения долей мужчин в группах 1 и 2 использовался расчет точного критерия Фишера. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с 95 % ДИ по формуле $ОШ = ad/bc$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно; c и d — количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно. Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа.

Результаты

В результате молекулярно-генетического исследования в обеих группах обнаружены гомо- и гетерозиготные состояния для гена SCNN1A. В процессе расчета относительного риска с использованием общей и мультипликативной генетических моделей определена вероятность развития АГ (табл.).

Носительство генотипа T/T в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем в группе контроля (97,4 и 86,6 % соответственно; $\chi^2 = 8,60$, $p = 0,01$). Таким образом, носительство T/T генотипа гена SCNN1A повышало вероятность АГ у пациентов (ОШ = 2,27, 95 % ДИ 1,29–4,01, $p = 0,01$). В обследованных нами выборках все пациенты с АГ являлись носителями одной или двух копий аллели T (генотипы T/C и T/T соответственно). Среди пациентов в 1,5 раза чаще выявлялась аллель T с частотой 0,78 по сравнению с группой здоровых лиц — 0,22 ($\chi^2 = 7,28$, $p = 0,007$).

Генотип C/C был выявлен только у трех пациентов из группы АГ (2,8 %) и у семи обследованных из

группы контроля (7,1 %). Установлено, что аллель C гена SCNN1A (rs11064153) у пациентов с АГ встречалась в 1,5 раза реже, чем в группе контроля, и ее частота составила 0,22 против 0,34 соответственно ($\chi^2 = 7,28$, $p = 0,007$). Носительство аллели C (генотипы $C/C+T/C$) ассоциировано с более низкой частотой встречаемости у пациентов с АГ (ОШ = 0,54, 95 % ДИ 0,35–0,85, $p = 0,007$). В обследованных нами выборках носительство аллели C снижало вероятность АГ в 2,3 раза.

Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа (рис.). Получено AUC = 0,570 (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности фактора (ОШ = 0,37, 95 % ДИ 0,08–1,53, $p = 0,056$).

Рисунок. ROC-кривая, отражающая прогностическую силу модели

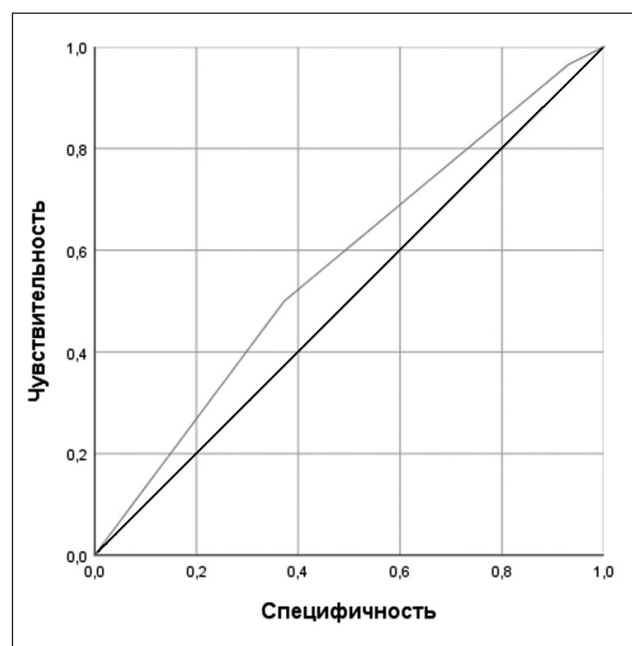


Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВАРИАНТА ГЕНА SCNN1A (RS11064153) У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЕ

Аллели	АГ	Контроль	χ^2	р-значение	ОШ	
	n = 100	n = 98			Значение	ДИ (95 %)
Аллель T	0,78	0,66	7,28	p = 0,007	1,84	1,1–2,88
Аллель C	0,22	0,34			0,54	0,35–0,85
T/T	0,59	0,39	8,60	p = 0,01	2,27	1,29–4,01
T/C	0,38	0,54			0,52	0,30–0,92
C/C	0,03	0,07			0,40	0,10–1,60

Примечание: тест χ^2 ; р-значение — показатель статистической значимости различий между группами; АГ — группа пациентов с артериальной гипертензией; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Обсуждение

В последнее десятилетие проведенные генетические исследования продемонстрировали, что в патогенезе развития АГ принимают участие гены, влияющие на функцию ионных каналов [12].

Генетические варианты субъединиц ENaC, расположенного в дистальном отделе нефрона, могут влиять на АД и развитие АГ, играя ключевую роль в контроле баланса натрия, объема крови и АД [20].

В рамках проведенного нами молекулярно-генетического исследования перспективным представляется оценка SNV rs11064153 гена SCNN 1A, наличие которого ряд авторов относят к категории высокого риска по развитию АГ [21, 22].

В 2014 году в международном многоцентровом исследовании GenSalt, проводимом общей сложности на 2755 ханьских китайцев, изучалась взаимосвязь 43 SNV в генах ENaC с изменением систолического и диастолического АД (САД и ДАД) и заболеваемостью АГ. В рамках данного исследования было установлено, что генетические варианты субъединиц ENaC (SCNN 1A, SCNN 1B, SCNN 1G) были значительно связаны с изменениями САД и заболеваемостью АГ [21]. По литературным данным α -субъединица ENaC, кодируемая SCNN 1A, участвует в проводимости ионов натрия, тогда как β - и γ -субъединицы, кодируемые SCNN 1B и SCNN 1G, по-видимому, играют структурную и/или регуляторную роль при совместной экспрессии с α -субъединицей [10]. Ранее проведенные исследования также установили, что SNV rs13306613 гена SCNN 1A связан с повышением ДАД, а rs12447134 SCNN 1B связан с САД в соответствии с кодоминантной моделью. Кроме того, вариант rs11064153 гена SCNN 1A и вариант rs4401050 гена SCNN 1G были ассоциированы с высоким риском АГ и связаны с изменениями уровня САД [12, 21].

Полученные в нашей работе данные продемонстрировали, что вариант rs11064153, расположенный в 5'-фланкирующей области SCNN 1A, вовлечен в регуляцию АД. Нами подтверждено, что в исследуемой выборке носительство аллеля *T* гена *SCNN 1A* в гомозиготной форме предположительно увеличивает вероятность развития АГ у пациентов, проживающих в Забайкальском крае (ОШ = 2,27, 95% ДИ 1,29–4,01, $p = 0,01$), что подчеркивает потенциально важный вклад гена SCNN 1A и дополняет наше понимание генетической архитектуры прогрессирования АГ.

Впоследствии представляется целесообразным более подробное изучение генетических вариантов SCNN 1A и, возможно, генов, кодирующих другие субъединицы ENaC канала, в регуляции АД и развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, АГ.

Ограничения исследования определяются сравнительно небольшой выборкой обследованных.

Выводы

В данной статье предпринята первая попытка оценить предполагаемую связь варианта rs11064153 гена натриевых каналов SCNN 1A с АГ у пациентов с АГ и у здоровых людей на территории Забайкальского края. Аллель *T* и генотип *T/T* варианта rs11064153 гена SCNN 1A увеличивает вероятность развития АГ. Носительство аллели *C* и генотипа *C/C* SCNN 1A (rs11064153) снижает вероятность развития АГ. Таким образом, это исследование позволяет сделать вывод о наличии связи варианта гена SCNN 1A (rs11064153) с вероятностью развития АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. World Health Organization [Internet]. Hypertension. 2022 [cited 2022 June 01]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. ESC Cardio Med (3edn). In: Taddei S, Bruno RM, Masi S, Solini A, editors. Epidemiology and pathophysiology of hypertension. European Society of Cardiology: Oxford University Press; 2020. P. 1–41. doi:10.1093/med/9780198784906.001.0001
3. Kumar D. Clinical molecular medicine. In: Garofalidou T, Munroe PB, editors. Molecular pathophysiology of systemic hypertension. Elsevier Inc.: Academic Press; 2020. P. 169–187. doi:10.1016/B978-0-12-809356-6.00011-3
4. Scheen AJ, Marchand M, Philips JC. L'image du mois. Regards croisés sur la pression artérielle en position assise. Revue Médicale de Liège. 2021;76(4):221–223.
5. Mubarik A, Anastasopoulou C, Riahi S, Aeddula NR. Liddle Syndrome. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jun 01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536911/>
6. Arnett DK, Claas SA. Omics of blood pressure and hypertension. Circ Res. 2018;122(10):1409–1419. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311342
7. Flynn JT, Ingelfinger JR, Redwine KM. Pediatric Hypertension. In: Ingelfinger JR, editor. Monogenic and polygenic contributions to hypertension. Springer, Cham; 2018. P. 113–34. doi:10.1007/978-3-319-31107-4_6
8. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. In: Touyz R, Delles C, editors. Textbook of vascular medicine. Springer, Cham. 2019. P. 171–81. doi:10.1007/978-3-030-16481-2_16
9. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342, 415 individuals. Nat Genet. 2016;48(10):1171–1184. doi:10.1038/ng.3667
10. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Recent Findings in the genetics of blood pressure: how to apply in practice or is a moonshot required? Curr Hypertens. 2018;20(6):54. doi:10.1007/s11906-018-0863-1
11. Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента,

ангиотензиногена, гена рецептора 1-го типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1S):4143. [Elkina AY, Akimova NS, Shvarts Yu G. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR 1 genes as genetic predictors of hypertension. Russ J Cardiol. 2021;26(1S):4143. In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2021-4143

12. Liu F, Yang X, Mo X, Huang J, Chen J, Kelly TN et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure: the GenSalt study. J Hum Hypertens. 2015;29:224–228.

13. Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. Physiol Rev. 2002;82(3):735–767. doi.org/10.1152/physrev.00007.2002

14. Mutchler SM, Kirabo A, Kleyman TR. Epithelial sodium channel and salt-sensitive hypertension. Hypertension. 2021;77(3):759–767. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481

15. Gene Cards human gene database [Internet]. SCNN 1A Gene. 2017 [cited 2022 June 01]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SCNN1A>

16. Hanukoglu I, Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. Gene. 2016;579(2):95–132. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.12.061>

17. Kleyman TR, Kashlan OB, Hughey RP. Epithelial Na⁺ channel regulation by extracellular and intracellular factors. Annu Rev Physiol. 2018;80(80):263–281. doi:10.1146/annurev-physiol-021317-121143

18. Tarjus A, Maase M, Jeggle P, Martinez-Martinez E, Fassot C, Loufrani L et al. The endothelial α ENaC contributes to vascular endothelial function in vivo. PLoS One. 2017;12(9):e0185319. doi:10.1371/journal.pone.0185319

19. Tarjus A, González-Rivas C, Amador-Martínez I, Bonnard B, López-Marure R, Jaisser F et al. The absence of endothelial sodium channel α (α ENaC) reduces renal ischemia/reperfusion injury. Int J MolSci. 2019;20(13):3132. doi:10.3390/ijms20133132

20. Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol. 2002;64:877–897.

21. Yang X, He J, Gu D, Hixson JE, Huang J, Rao DC et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure changes and hypertension incidence: The GenSalt Study. Am J Hypertens. 2014;27(11):1370–76. doi:10.1093/ajh/hpu060

22. Yang YJ, Kim J, Kwock CK. Association of genetic variation in the epithelial sodium channel gene with urinary sodium excretion and blood pressure. MDPI. 2018;10(5):612. <https://doi.org/10.3390/nu10050612>

Информация об авторах

Покоева Зоя Андреевна — ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская ГМА» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8712-0237;

Пушкарев Борис Сергеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская ГМА» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7285-8925;

Большакова Ольга Валерьевна — ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская ГМА» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2319-8158;

Ильямакова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Чита», ORCID: 0000-0003-1169-6480;

Витковский Юрий Антонович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская ГМА» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9244-1038.

Author information

Zoya A. Pokoeva, Assistant of the Department of Normal Physiology of the Chita State Medical University, ORCID: 0000-0002-8712-0237;

Boris S. Pushkarev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Normal Physiology of the Chita State Medical Academy, ORCID: 0000-0002-7285-8925;

Olga V. Bolshakova, Assistant of the Department of Normal Physiology of the Chita State Medical University, ORCID: 0000-0002-2319-8158;

Natalya A. Ilyamakova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiology of the Regional Hospital “Russian Railways — Medicine” of the city of Chita, ORCID: 0000-0003-1169-6480;

Yury A. Vitkovskiy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology of the Chita State Medical Academy, ORCID: 0000-0001-9244-1038.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:615.03:612.89+616.61

Рефрактерная артериальная гипертензия: гиперактивность симпатической нервной системы, почка и подходы к повышению клинической эффективности антигипертензивной лекарственной терапии

О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, Н. В. Бучнева, Л. Н. Ландарь

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Оренбургский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:

Кузьмин Олег Борисович,
ГБОУ ВО Оренбургский
ГМУ Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.12.21 и принята к печати 08.07.22.

Резюме

Улучшение контроля артериального давления (АД) и снижение рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) является актуальной проблемой кардиологии. По данным клинических исследований, больные рефрактерной АГ, получающие интенсивную диуретическую терапию хлорталидоном и антагонистом минералкортикоидных рецепторов, отличаются от пациентов с резистентной АГ более высокой активностью симпатической нервной системы (СНС). Гиперактивность симпатических нервов может быть одним из ключевых патогенетических факторов, который вовлекается в почках в механизм формирования рефрактерной АГ, оказывая прямое стимулирующее влияние на активность Na^+/H^+ -обменника 3-го типа (NHE 3) и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), участвующих в контроле АД в организме с помощью механизма прессорного натрийуреза. В обзоре представлены данные об особенностях симпатической регуляции транспорта натрия в канальцах почек и результаты исследований, посвященных выяснению у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ клинической эффективности ингибиторов SGLT2 глифлозинов, симпатолитика резерпина и ингибитора аминопептидазы А головного мозга фибрибастата, подавляющего активность центральных структур СНС.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, почка, ингибиторы SGLT2, резерпин, фибрибастат

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н. Рефрактерная артериальная гипертензия: гиперактивность симпатической нервной системы, почка и подходы к повышению клинической эффективности антигипертензивной лекарственной терапии. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):600–608. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-600-608

Refractory arterial hypertension: hyperactivity of the sympathetic nervous system, kidney and approaches to antihypertensive drug therapy

O. B. Kuzmin, V. V. Zhezha, N. V. Buchneva, L. N. Landar
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, 460000 Russia.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 20 December 2021;
accepted 08 July 2022.

Abstract

Improving blood pressure (BP) control and reducing the risk of developing unfavorable cardiovascular and renal outcomes in patients with refractory hypertension (HTN) is an urgent problem of cardiology. According to clinical studies, patients with refractory HTN receiving intensive diuretic therapy with chlorthalidone and a mineralcorticoid receptor antagonist differ from patients with refractory HTN by a higher sympathetic nervous system (SNS) activity. Overactivity of sympathetic nerves may be one of the key pathogenetic factors that is involved in the kidney in the formation of refractory HTN, exerting a direct stimulating effect on the type 3 Na⁺/H⁺ exchanger (NHE3) and type 2 sodium glucose cotransporter (SGLT2), which are involved in BP control by mechanism of pressure natriuresis. The review presents data on the peculiarities of sympathetic regulation of sodium tubular transport and the results of studies devoted the elucidating in the patients with resistant and refractory HTN the clinical efficacy of SGLT2 inhibitors glyflosins, sympatholytic reserpine and brain aminopeptidase A inhibitor firibastat, which suppresses the activity of central structures of SNS.

Key words: refractory arterial hypertension, sympathetic nervous system, kidney, SGLT2 inhibitors, reserpine, firibastat

For citation: Kuzmin OB, Zhezha VV, Buchneva NV, Landar LN. Refractory arterial hypertension: hyperactivity of the sympathetic nervous system, kidney and approaches to antihypertensive drug therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):600–608. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-600-608

Введение

Рефрактерная артериальная гипертензия (АГ), при которой назначение в оптимальных дозах более пяти антигипертензивных препаратов разных классов, включая тиазидоподобный диуретик длительного действия хлорталидон и антагонист минералкортикоидных (МК) рецепторов спиронолактон, не обеспечивает адекватный контроль артериального давления (АД), развивается у 7,9–17,6% пациентов с резистентной АГ [1–3].

По данным проспективного когортного исследования с медианой наблюдения 8,9 года, в котором участвовало 1576 пациентов с резистентной и реф-

рактерной АГ, риск инфаркта миокарда, инсульта и других основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у лиц с рефрактерной АГ в 1,54–2,14 раза выше, чем у пациентов с резистентной АГ [4]. Похожие данные получены и в крупномасштабном исследовании CRIC, один из фрагментов которого был посвящен 10-летней оценке сердечно-сосудистых и почечных исходов у 136 больных рефрактерной АГ с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП). В итоге установлено, что суммарный риск основных сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов в 2,72 раза выше, чем у лиц с резистентной АГ, в то время как риск

неблагоприятного почечного исхода (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 50\%$ или терминальная стадия ХБП) превышает аналогичный показатель больных с резистентной АГ в 1,73 раза [5].

Эти данные говорят о том, что больные с рефрактерной АГ, отличающиеся экстремально низкой чувствительностью к основным антигипертензивным препаратам, входят в группу лиц с очень высокими рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В связи с этим существует настоятельная необходимость в улучшении контроля АД у таких пациентов с учетом патогенетических особенностей формирования этого клинического феномена.

Результаты клинических исследований показывают, что пациенты с рефрактерной АГ, получающие интенсивную диуретическую терапию хлорталидом и антагонистом МК рецепторов, отличаются от больных с резистентной АГ более высокой активностью симпатической нервной системы (СНС) [6–8]. Избыточная активность этой системы может быть одним из основных патогенетических факторов, который включается в механизм формирования рефрактерной АГ, оказывая прямое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в почках, контролирующей АД с помощью механизма прессорного натрийуреза [9–11]. Подавление гиперактивности СНС и связанной с ней повышенной реабсорбции натрия в почках можно рассматривать поэтому как один из подходов к повышению клинической эффективности антигипертензивной терапии больных с рефрактерной АГ.

В обзоре представлены данные об особенностях симпатической регуляции реабсорбции натрия в почках и результаты исследований, посвященных выяснению у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ клинической эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) глифлозинов, симпатолитика резерпина и ингибитора аминопептидазы А (АПА) головного мозга фибрибастата, подавляющего активность центральных структур СНС.

Особенности симпатической регуляции реабсорбции натрия в почках больных с рефрактерной артериальной гипертензией

Рефрактерная АГ формируется у лиц с неконтролируемой солечувствительной АГ, которые длительное время получают максимально возможные дозы тиазидоподобного диуретика хлорталидона и антагониста МК рецепторов спиронолактона или эплеренона, блокирующих реабсорбцию натрия в дистальных сегментах нефрона [12].

Длительное назначение этих препаратов больным с рефрактерной АГ практически полностью устраняет задержку жидкости, которая является одной из основных причин АГ, но не сопровождается клинически выраженным снижением АД. Об этом свидетельствуют данные импедансной кардиографии таких пациентов, которые указывают на отсутствие у них по сравнению с лицами с резистентной АГ повышенного внутригрудного объема крови, отражающего объем внутрисосудистой жидкости [6]. Результаты, полученные у больных с рефрактерной АГ с помощью компьютерной магнитно-резонансной томографии объемов предсердий и желудочков сердца, также подтверждают отсутствие объемной перегрузки сердечно-сосудистой системы [13]. Следует поэтому полагать, что задержка жидкости, связанная с повышенной активностью Na^+ , Cl^- -котранспортера (NCC) и чувствительных к альдостерону эпителиальных Na^+ -каналов (ENaC) клеток дистальных сегментов нефрона, не участвует в механизме перехода неконтролируемой резистентной в рефрактерную АГ.

Одной из причин формирования рефрактерной АГ может быть избыточная гиперактивность СНС, характерная для этого клинического фенотипа АГ.

Нейрогенная этиология рефрактерной АГ получила подтверждение в клинических наблюдениях, посвященных сравнению нейрогормонального статуса у лиц с резистентной и рефрактерной АГ. По данным, полученным в исследовании Т. Dudenbostel и соавторов, оба фенотипа АГ отличаются сниженной активностью ренина в плазме крови, повышенным содержанием в ней альдостерона, характерным для лиц с солерезистентной АГ, но пациенты с рефрактерной АГ имеют в 1,5 раза ($p = 0,024$) более высокий уровень 24-часового выделения с мочой норметанефрина, одного из основных метаболитов норадреналина. Одновременно у таких пациентов выявляется достоверно более высокая клиническая и 24-часовая амбулаторная частота сердечных сокращений, более высокие значения скорости пульсовой волны и более высокое системное сопротивление периферических сосудов, измеренное с помощью импедансной кардиографии [6].

О нейрогенной природе рефрактерной формы АГ говорят также результаты, полученные при оценке влияния симпатической денервации почек на динамику АД у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с резистентной и рефрактерной АГ. Спустя 6 месяцев в обеих группах пациентов был отмечен достоверный антигипертензивный эффект, однако снижение среднесуточного систолического АД у лиц с рефрактерной АГ почти в 4 раза пре-

вышло аналогичный показатель больных с резистентной АГ ($-19,9$ и $-5,1$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,02$). Более того, снижение систолического АД ≥ 10 мм рт. ст. в группе рефрактерной АГ было выявлено у 81 % пациентов, в то время как у лиц с резистентной АГ этот показатель не превышал 41 % ($p = 0,02$) [8].

Эти клинические наблюдения показывают, что почки, обладающие обильной симпатической иннервацией, прямо вовлекаются в механизм развития рефрактерной формы АГ у больных с резистентной АГ. Симпатические нервы почек участвуют не только в регуляции внутривисцеральной гемодинамики, но и контролируют транспорт натрия в различных сегментах нефрона. В клетках проксимальных канальцев они поддерживают активность Na^+/H^+ -обменника 3-го типа (NHE3) [14, 15] и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) [16], которые совместно обеспечивают реабсорбцию до 65 % профильтрованного в клубочках натрия и участвуют в контроле системного АД с помощью механизма прессорного натрийуреза. В клетках дистальных канальцев симпатические нервы оказывают прямое стимулирующее влияние на активность Na^+ , Cl^- -котранспортера (NCC) [17, 18], который совместно с чувствительными к альдостерону эпителиальными Na^+ -каналами собирательных трубок (ENaC) играет ключевую роль в формировании солечувствительной резистентной АГ, в основе которой лежит избыточная задержка жидкости в организме.

У пациентов с рефрактерной АГ, которые длительное время получают диуретик хлорталидон и антагонист МК рецепторов, подавляющие активность Na^+ , Cl^- -котранспортера и эпителиальных Na^+ -каналов в клетках дистальных сегментов нефрона, выявляется повышенная по сравнению с больными резистентной АГ активность СНС [6]. В этих условиях у лиц с рефрактерной АГ сохраняется возможность прямой симпатической стимуляции реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек с участием Na^+/H^+ -обменника 3-го типа и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, которая способствует сдвигу кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону сохранения повышенного АД. Имеются поэтому основания полагать, что патогенетически обоснованным подходом к антигипертензивной терапии пациентов с рефрактерной АГ должна быть не дальнейшая интенсификация диуретической терапии, ведущая к избыточной активации СНС, а подавление ее активности, которое способствует нормализации АД с помощью механизма естественного прессорного натрийуреза и дилатации периферических сосудов [9–11].

Подходы к повышению клинической эффективности лекарственной терапии больных с рефрактерной артериальной гипертензией

Перечень современных антигипертензивных лекарственных средств, способных угнетать активность центральных и/или периферических структур СНС, ограничен. К ним можно отнести агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин), агонисты центральных I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин), селективные периферические α_1 -блокаторы (празозин, доксазозин) и β -блокаторы 2-го и 3-го поколений. Большинство из них обладают умеренным антигипертензивным действием и используются на разных этапах лечения больных с АГ различной этиологии. Клонидин (отечественный аналог клофелин), доксазозин и β -блокатор бисопролол наряду с антагонистами МК рецепторов спиронолактоном и эплереноном рекомендованы для улучшения контроля АД у лиц с резистентной АГ [19, 20].

При рефрактерной АГ более перспективными представляются новые лекарственные средства из группы глифлозинов, обладающие способностью подавлять активность периферического отдела СНС, ингибитор АПА головного мозга фибрибат и симпатолитик резерпин, который оказывает выраженный антигипертензивный эффект у больных с рефрактерной АГ [21].

Глифлозины

Дапаглифлозин, канаглифлозин и другие препараты группы глифлозинов — новый класс антигипергликемических лекарственных средств, которые тормозят активность SGLT2 в проксимальных канальцах почек и вызывают у пациентов с СД 2-го типа диуретическую реакцию, сопровождающуюся потерей глюкозы с мочой и снижением АД [22]. Препараты этой группы обладают выраженными кардио- и нефропротективными свойствами [23, 24] и в настоящее время применяются в комплексной терапии больных СД 2-го типа с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью и/или ХБП для снижения повышенных рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин [25].

Снижение АД является характерным клиническим эффектом глифлозинов, особенности которого длительное время изучаются у гипертензивных больных СД 2-го типа. Ключевую роль в первоначальном снижении АД у таких пациентов играет диуретическая реакция, которая возникает в ответ на угнетение SGLT2 в проксимальных канальцах почек и сопровождается уменьшением объема внутрисосудистой жидкости. Однако величина диуреза и объем

плазмы крови, несмотря на продолжающийся прием этих препаратов, постепенно снижаются и к концу 12 недель наблюдения восстанавливаются практически до исходного уровня благодаря компенсаторной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [26]. Длительный антигипертензивный эффект глифлозинов поддерживается благодаря их сосудорасширяющему действию, возникающему, в частности, в ответ на улучшение эндотелиальной дисфункции и снижение жесткости периферических сосудов [27, 28]. В механизме этого эффекта участвует также угнетение активности периферических симпатических нервов, которое наблюдается у больных СД 2-го типа с АГ, получающих терапию препаратами этой группы. Об этом свидетельствуют косвенные данные о замедлении у таких пациентов частоты сердечных сокращений, несмотря на выраженную антигипертензивную реакцию и снижение объема плазмы крови [29, 30] и отсутствие у них компенсаторного увеличения активности мышечных симпатических нервов, отражающих функциональное состояние периферического отдела СНС [31]. В последнее время у больных СД 2-го типа с хронической сердечной недостаточностью установлена способность глифлозинов тормозить активность симпатических нервов миокарда [32], которая связана, по-видимому, с подавлением активности сопряженных с G-белком GPR 41-рецепторов, контролирующих выделение медиатора норадреналина из нервных окончаний [33].

Выявление у ингибиторов SGLT2 глифлозинов выраженных симпатолитических свойств предполагает возможность их прямого использования для преодоления рефрактерной АГ, отличающейся избыточной гиперактивностью СНС. Однако современные клинические наблюдения ограничиваются пока выяснением эффективности глифлозинов у больных СД 2-го типа с резистентной АГ, получающих более трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик.

В одном из фрагментов исследования EMPA-REG-OUTCOME, включавшего 7020 больных СД 2-го типа, проведен ретроспективный анализ данных, полученных при оценке клинической эффективности эмпаглифлозина у 1579 лиц с резистентной АГ. В результате установлено, что добавление к антигипертензивной терапии эмпаглифлозина в дозе 10–25 мг/сут вызывает у таких пациентов более выраженную антигипертензивную реакцию, чем у лиц с обычной неконтролируемой АГ. Снижение величины систолического АД в этих группах больных спустя 12 недель наблюдения составило по сравнению с плацебо –4,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и –3,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно. При этом

целевой уровень систолического АД < 130 мм рт. ст. в группе больных с резистентной АГ был достигнут у 38 % пациентов, в то время как в группе плацебо этот показатель не превышал 26 %. К концу исследования (медиана 3,1 года) в группе больных с резистентной АГ было отмечено также снижение повышенных рисков сердечно-сосудистой смертности, основных сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных почечных исходов соответственно в 1,43, 1,49 и 1,68 раза больше, чем в группе лиц с неконтролируемой АГ [34].

Похожие данные были получены и при вторичном анализе результатов исследования CREDENCE, в котором участвовали 4401 больной СД 2-го типа с ХБП разной степени тяжести. Из них были выделены 1371 пациент с резистентной АГ, которые были рандомизированы на группы, длительное время получавшие канаглифлозин в дозе 100 мг/сут или плацебо. Спустя 3 недели в группах активного лечения было отмечено снижение систолического АД в среднем на 3,50 мм рт. ст., которое поддерживалось в течение всего периода наблюдения (медиана 2,62 года). Канаглифлозин снижал потребность больных в назначении дополнительных антигипертензивных средств (отношение рисков (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,61–0,75) и значительно улучшал риск достижения суммарной конечной точки, включавшей удвоение сывороточного креатинина и смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин (ОР 0,70; 95 % ДИ: 0,59–0,82) [35].

Можно поэтому полагать, что длительный прием глифлозинов вызывает клинически значимое снижение систолического АД и существенно улучшает некоторые клинические сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных СД 2-го типа с резистентной АГ, включая лиц с диабетической нефропатией. Способны ли лекарственные препараты этого класса оказывать достаточно выраженный антигипертензивный эффект у пациентов с рефрактерной АГ, пока остается неясным.

Ингибитор аминопептидазы А головного мозга фибрибастат

Фибрибастат — первый пероральный препарат из нового класса антигипертензивных лекарственных средств, подавляющих активность РААС головного мозга и связанных с ней центральных структур СНС.

Фибрибастат легко проникает через гематоэнцефалический барьер, расщепляется тканевыми редуктазами до двух активных метаболитов, которые избирательно ингибируют активность фермента АПА, превращающего ангиотензин (Анг) II в Анг III — один из основных эффекторных пептидов РААС головного мозга. Предполагается, что угнетение

мозговой РААС под влиянием фибрибастата является следствием торможения внутрисистемного пути АПА/Анг II/Анг III/АТ₁-рецептор, который поддерживает функциональное состояние нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса и других симпатических структур центральной нервной системы [36, 37]. Недавно установлено, что в этот механизм включается также вторичная стимуляция фибрибастатом ангиотензин-I-превращающего фермента 2 с увеличением образования эффекторного пептида Анг (1–7) и возбуждением чувствительных к нему нейрональных Mas-рецепторов, подавляющих активность нейронов головного мозга [38].

Доклинические испытания показывают, что фибрибастат снижает в крови уровень аргинин-вазопрессина, увеличивает диурез и натрийурез, уменьшает объем внеклеточной жидкости и вызывает выраженную антигипертензивную реакцию у животных с моделью солечувствительной альдостерон-зависимой АГ, лежащей в основе резистентной и рефрактерной форм АГ [39].

В исследовании NEW-HOPE, в котором участвовали 256 гипертензивных пациентов из различных этнических групп с избыточной массой тела или ожирением, закончена II фаза клинических испытаний этого препарата. Фибрибастат назначался в дозе 500 мг/сут в течение 2 недель, если к этому времени автоматизированное офисное АД превышало 140/90 мм рт. ст., дозу увеличивали до 1000 мг/сут. Спустя 1 месяц 15 % пациентов, у которых АД сохранялось на уровне $\geq 160/90$ мм рт. ст., добавляли гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут. В итоге установлено, что фибрибастат спустя 8 недель наблюдения снижает офисное систолическое/диастолическое АД по сравнению с исходным уровнем соответственно на 9,5/4,2 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Значительное снижение АД было выявлено во всех подгруппах пациентов, независимо от пола, индекса массы тела и расы. Препарат хорошо переносился больными, не вызывал ангионевротических отеков и не оказывал существенного влияния на уровень электролитов и креатинина в крови. Наиболее частыми нежелательными побочными эффектами были головная боль (4 %) и кожные реакции (3 %) [40].

В настоящее время в исследовании FRESH заканчивается III фаза клинических испытаний, посвященная оценке эффективности и безопасности использования фибрибастата для улучшения контроля АД у 502 пациентов с неконтролируемой резистентной АГ. В исследование включаются лица с клинически подтвержденной первичной АГ. Препарат назначается в дозе 1000 мг/сут, длительность наблюдения составляет 12 недель. Первичная конечная точка — автоматизированное офисное систолическое АД.

Вторичные конечные точки — офисное диастолическое АД и среднее 24-часовое амбулаторное систолическое/диастолическое АД [41]. Результаты этого исследования позволят оценить целесообразность применения фибрибастата для улучшения контроля АД у больных с резистентной АГ.

Резерпин

Симпатолитик резерпин в течение многих лет использовался для лечения АГ обычно в сочетании с гидрохлортиазидом и/или каким-либо периферическим вазодилататором. Однако этот препарат при длительном неконтролируемом назначении в дозах $\geq 0,5$ мг/сутки может вызывать ряд нежелательных побочных эффектов, включая такие осложнения, как выраженная артериальная гипотония, обострение бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, депрессия и мужская импотенция. За последнее два десятилетия в связи с внедрением в клиническую практику новых более безопасных классов современных антигипертензивных препаратов его применение практически прекратилось.

Антигипертензивный эффект резерпина в основном обусловлен прямым подавлением активности адренергических синапсов постганглионарных симпатических нервов, иннервирующих сердце, сосудистую систему и почки. Резерпин легко проникает в оксоплазму нервного окончания, где избирательно тормозит активность везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа (VMAT-2), который осуществляет перенос норадреналина из оксоплазмы в пресинаптические везикулы, участвующие в высвобождении этого медиатора при передаче нервного импульса на клетки-мишени [42]. При длительном назначении в обычных терапевтических дозах резерпин снижает по сравнению с плацебо систолическое АД у лиц с первичной АГ примерно в той же степени, что и другие антигипертензивные препараты первого ряда [43].

Недавно внимание клиницистов привлекло небольшое клиническое исследование, в котором оценивалась возможность применения резерпина для улучшения контроля АД у 7 пациентов с рефрактерной АГ, из схемы лечения которых предварительно были исключены клонидин и гуанфацин, ингибирующие активность центральных структур СНС. Препарат назначался в дозе 0,1 мг/сут в течение 4 недель. В результате установлено, что резерпин снижает у таких больных автоматизированное офисное систолическое и диастолическое АД соответственно на 29,3 мм рт. ст. ($p = 0,023$) и 22,0 мм рт. ст. ($p = 0,019$). Аналогичные данные для 24-часового амбулаторного АД составили $-21,8$ мм рт. ст.

($p = 0,010$) и $-15,3$ мм рт. ст. ($p = 0,011$). В конце наблюдения не было отмечено каких-либо побочных эффектов и нарушения содержания натрия, калия и креатинина в крови [44].

Результаты этого исследования не только подтверждают участие гиперактивности СНС в формировании рефрактерной АГ, но и показывают, что симпатолитик резерпин в небольшой суточной дозе, вызывающей минимальное количество побочных эффектов, может эффективно снижать АД при этой форме АГ. Однако эти данные необходимо подтвердить в более длительных исследованиях с участием значительно большего количества пациентов с рефрактерной АГ.

Заключение

Улучшение контроля АД и снижение рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с рефрактерной АГ является актуальной проблемой клинической кардиологии. Однако какие-либо конкретные рекомендации по медикаментозной терапии больных с этой формой АГ отсутствуют. Сейчас становится очевидным, что в основе формирования рефрактерной АГ лежит не столько избыточная задержка жидкости, характерная для резистентной АГ, сколько гиперактивность СНС, возникающая в ответ на интенсивную диуретическую терапию пациентов с резистентной АГ. В связи с этим патогенетически обоснованным подходом к улучшению контроля АД у лиц с рефрактерной АГ может быть подавление избыточной активности СНС, которое способствует нормализации АД с помощью естественного механизма прессорного натрийуреза и дилатации периферических сосудов. С этой целью могут быть использованы лекарственные средства из группы ингибиторов SGLT2 глифлозинов, которые тормозят активность периферических симпатических нервов и клинически значимо снижают АД у больных СД 2-го типа с резистентной АГ [34, 35]. Новые возможности для преодоления рефрактерной АГ откроются после внедрения в клиническую практику ингибитора АПА головного мозга фибрибастата, который подавляет активность центральных структур СНС. В настоящее время завершаются клинические испытания этого препарата, посвященные оценке его эффективности и безопасности применения у пациентов с резистентной АГ [41]. Данные, полученные в небольшой группе лиц с рефрактерной АГ, показывают, что для контроля АД в этой популяции пациентов можно использовать также симпатолитик резерпин в дозе $0,1$ мг/сут, вызывающей незначительные побочные эффекты [44]. Однако клиническая эффективность и безопасность длительного применения ингибито-

ров SGLT2 глифлозинов, ингибитора АПА головного мозга фибрибастата и симпатолитика резерпина для улучшения контроля АД у больных с рефрактерной АГ должна получить подтверждение в дополнительных рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, Al-Akhar M, Nalonso-Morales CE, Calhoun DA et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797–1804. doi:10.1097/HJH.0000000000002103
2. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007365. doi:10.1161/JAHA.117.007365
3. Chedier B, Cortez AF, Roderjan CN, Cavalcanti AH, de Carvalho-Carlos FO, Moreira Dos Santos BD et al. Prevalence and clinical profile of refractory hypertension in a large cohort of patients with resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2021;35(8):709–717. doi:10.1038/s41341-020-00406-2
4. Cardoso CR, Salles JF. Refractory hypertension and risks of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17):e017634. doi:10.1161/JAHA.120.017634
5. Buhnerkempe MG, Prakash V, Botchway A, Adekola B, Cohen JB, Rahman M et al. Adverse health outcomes associated with refractory and treatment-resistant hypertension in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Hypertension*. 2021;77(1):72–81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15064
6. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–133. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
7. Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64–71. [Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(12):64–71. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2019.n547
8. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Манукян М. А., Рипп Т. М., Зюбанова И. В. и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек. *Кардиология*. 2021;61(2):54–61. [Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Manukyan MA, Ripp TM, Zyubanova IV et al. Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: different response to renal denervation. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021;61(2):54–61. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2021.n1102
9. Guyton AC. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252(5014):1813–1816. doi:10.1126/science.2063193
10. Кузьмин О. Б., Пугаева М. О., Чуб С. В., Ландарь Л. Н. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии.

- Нефрология. 2005;9(2):23–29. [Kuzmin OB, Pugaeva MO, Chub SV, Landar L.N. Renal mechanisms of essential hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2005;9(2):23–29. In Russian].
11. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubin J, George E et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2393–2402. doi:10.1002/cphy.c110058
 12. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory hypertension: determination, prevalence, risk factors, and comorbidities in a large population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–458. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
 13. Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapudi P, Dudenbostel T, Arora G et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343–349. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
 14. Pontes RB, Crajoinas RO, Nishi EE, Oliveira-Sales EB, Girardi AC, Campos RR et al. Renal nerve stimulation leads to the activation of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 via angiotensin II type 1 receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(8):F848–856. doi:10.1152/ajprenal.00515.2014
 15. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:439–450. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-091656
 16. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich MP. Role of the sympathetic nervous system in the regulation of the sodium-glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059–2068. doi:10.1097/HJH.0000000000001434
 17. Duan X-P, Gu L, Xiao Y, Gao Z-H, Wu P, Zhang Y-H et al. Norepinephrine-induced stimulation of Kir4.1/Kir5.1 is required for the activation of the NaCl cotransporter in distal convoluted tubule. *Hypertension*. 2019;73(1):112–120. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11621
 18. Puleo F, Kim K, Frame AA, Walsh KR, Ferdaus MZ, Moreira JD et al. Sympathetic regulation of the NCC (sodium chloride cotransporter) in Dahl salt sensitive hypertension. *Hypertension*. 2020;76(5):1461–1469. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15928
 19. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
 20. Kriger EM, Drager LF, Giorgi DM, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Nogueira AR et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
 21. Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: a proof of concept study. *Am J Hypertens*. 2020;33(8):741–747. doi:10.1093/ajh/hpaa042
 22. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59. doi:10.1007/s40265-014-0337-y
 23. McGuire DK, Shin WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148–158. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511
 24. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа: новый класс лекарственных средств для лечения диабетической и недиабетической нефропатии. *Нефрология*. 2021;24(4):33–41 [Kuzmin OB, Belyanin VV, Buchneva NV, Landar LN, Serdyuk SV. Sodium and glucose cotransporter type 2 inhibitors: a new class of drugs for treatment of diabetic and non-diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;24(4):33–41. In Russian]. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-4-33-41
 25. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Methieu C et al. Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. doi:10.2337/dci19-0066
 26. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrel K, Wang SS et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1087–1095. doi:10.1111/dom.12322
 27. Solini A, Giannini L, Seghiery M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138. doi:10.1186/s12933-017-0621-8
 28. De Stefano A, Tesaro M, Di Daniele N, Vizioli G, Schinzari F et al. Mechanisms of SGLT2 (sodium-glucose transporter type 2) inhibition-induced relaxation in arteries from human visceral adipose tissue. *Hypertension*. 2021;77(2):729–738. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16466
 29. Sano M, Chen S, Imazeki H, Ochiai H, Seino Y. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Diabetes Investig*. 2018;9(3):638–641. doi:10.1111/jdi.12726
 30. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):70. doi:10.1007/s11886-019-1165-1
 31. Jordan J, Tank J, Heusser K, Heise T, Wanner C, Heer M et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(9):604–612. doi:10.1016/j.jash.2017.07.005
 32. Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Oka T, Dobashi S, Hashimoto H et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in patients with heart failure: a case report. *Drug Discov Ther*. 2018;12(1):51–54. doi:10.5582/ddt.2017.01069
 33. Lymperopoulos A, Borges JI, Cora N, Sizova A. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors: a research hypothesis for dapagliflozin's effects in adrenal gland. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7684. doi:10.3390/ijms22147684
 34. Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post-hoc analysis of the EMPA-REG-OUTCOME trial. *Am J Hypertens*. 2020;33(12):1092–1101. doi:10.1093/ajh/hpaa073
 35. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hoekman G. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Circulation*. 2021;143(18):1735–1749. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740
 36. Alomar SA, Alghabban SA, Alharbi HA, Almoqati MF, Alduraibi Y, Abu-Zaid A. Firibastat, the first-in-class brain aminopeptidase inhibitor, in the management of hypertension: a review of clinical trials. *Avicenna J Med*. 2021;11(1):1–7. doi:10.4103/ajm.ajm_117_20
 37. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension. *Int J Mol Med*. 2021;47(6):95. doi:10.3892/ijmm.2021.4928

38. Hmazzou R, Mare Y, Flahault A, Gerbier R, De Mota N, Llorens-Cortes C. Brain ACE2 activation following brain aminopeptidase A blockade by fribastat in salt-dependent hypertension. *Clin Sci (London)*. 2021;35(6):775–791. doi:10.1042/CS20201385
39. Marc Y, Hmazzou R, Balavoine F, Flahault A, Llorens-Cortes C. Central antihypertensive effects of chronic treatment with RB 150: an orally active aminopeptidase A inhibitor in desoxycorticosterone acetate-salt rats. *J Hypertens*. 2018;36(3):641–650. doi:10.1097/HJH.0000000000001563
40. Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desblandes S, Ditttrich HC et al. Efficacy and safety of fribastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. *Circulation*. 2019;140(2):138–146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040070
41. Fribastat in Treatment-resistant Hypertension (FRESH). *ClinicalTrials.gov*. NCT04277884
42. Yaffe D, Forrest LR, Schuldiner S. The ins and outs of vesicular monoamine transporters. *J Gen Physiol*. 2018;150(5):671–682. doi:10.1085/jgp.201711980
43. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12): CD007655. doi:10.1002/14651858.CD007655
44. Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: proof-of concept study. *Am J Hypertens*. 2020;33(8):741–747. doi:10.1093/ajh/hpaa042

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–3730–3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1321–2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4431–9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5021–5964, e-mail: landar@mail.ru.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0003–3730–3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0003–1321–2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Nataliya N. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0002–4431–9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0001–5021–5964, e-mail: landar@mail.ru.