

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

Боровкова Н. Ю. (Нижний Новгород)

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 — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

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

Подача рукописей:
htn.almazovcentre.ru
Переписка с авторами:
ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 36876 (стр. 84).
Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

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

Почтовый адрес редакции:
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

SINCE 1995

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

N. Yu. Borovkova (Nizhny Novgorod)

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)

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:

- 6 Антропова О. Н., Образцова Л. А.
Солечувствительная артериальная гипертензия: современные патогенетические механизмы и перспективы
- 14 Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Крисанова К. И., Савицкая Н. Н., Першина Н. К., Макарова Е. В., Некрасов А. А., Доютова М. В., Зеяева Н. В., Мажара Р. А. **Проблема гиперурикемии при артериальной гипертензии в популяции населения Нижегородского региона**
- 24 Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Толстов С. Н., Клочков В. А., Денисова Т. П. **Оценка метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (исследование трудоспособного населения крупного промышленного центра)**
- 38 Сумин А. Н., Щеглова А. В., Бахолдин И. Б. **Возможности нового показателя START в оценке сосудистой жесткости у здоровых лиц**
- 51 Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Стахнёва Е. М., Шрамко В. С., Садовский Е. В., Щербаклова Л. В., Худякова А. Д., Рагино Ю. И. **Уровень адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения**
- 58 Мулерова Т. А., Морозова Н. И., Баздырев Е. Д., Газиев Т. Ф., Индукаева Е. В., Цыганкова Д. П., Нахратова О. В. **Генетические подходы в выборе терапии артериальной гипертензии у населения Горной Шории**
- 68 Кравчук Е. Н., Цой У. А., Крук А. С., Васильева Е. Ю., Гринева Е. Н. **Современная диагностика феохромоцитомы и параганглиомы. Фокус на хромогранин А**

Content:

- 6 Antropova O. N., Obratsova L. A.
Salt-sensitive hypertension: modern pathogenetic mechanisms and prospects
- 14 Borovkova N. Yu., Kurashin V. K., Tokareva A. S., Krisanova K. I., Savitskaya N. N., Pershina N. K., Makarova E. V., Nekrasov A. A., Doyutova M. V., Zelyaeva N. V., Mazhara R. A. **The problem of hyperuricemia in the hypertensive population of the Nizhny Novgorod region**
- 24 Malinova L. I., Dolotovskaya P. V., Furman N. V., Tolstov S. N., Klochkov V. A., Denisova T. P. **Estimation of metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (a study of the able-bodied population of a large industrial center)**
- 38 Sumin A. N., Shcheglova A. V., Bakholdin I. B. **The possibilities of the new START indicator in the assessment of vascular stiffness in healthy individuals**
- 51 Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., Stakhneva E. M., Shramko V. S., Sadovski E. V., Shcherbakova L. V., Khudyakova A. D., Ragino Yu. I. **The level of adipokines in young people with hypertension and abdominal obesity**
- 58 Mulerova T. A., Morozova N. I., Bazdyrev E. D., Gaziev T. F., Indukaeva E. V., Tsygankova D. P., Nakhratova O. V. **Genetic approaches in the choice of therapy for hypertension in the population of Mountain Shoria**
- 68 Kravchuk E. N., Tsoy U. A., Kruk A. S., Vasilyeva E. Yu., Grineva E. N. **Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. Focus on chromogranin A**

Содержание:

- 79 Концевая А. В., Полупанов А. Г.,
Муканеева Д. К., Куценко В. А., Яровая Е. Б.,
Дуйшеналиева М. Т., Белинова А. В.,
Мамасаидов Ж. А., Драпкина О. М.
**Исследование сердечного тропонина I
в представительной выборке населения
Кыргызской Республики:
распределение в популяции,
этнические особенности и ассоциация
с факторами риска**
- 91 Гордеев А. Д., Боцкарев М. В.,
Коростовцева Л. С., Заброда Е. Н.,
Амелина В. В., Осипенко С. И.,
Свиричев Ю. В., Алёхин А. Н. **Реактивность
сна к стрессу и инсомния: показатели сна
и молекулярные маркеры**
- 100 Горощенко С. А., Бобинов В. В.,
Мамонов Н. А., Коломин Е. Г.,
Тастанбеков М. М., Самочерных К. А.,
Петров А. Е., Рожченко Л. В. **Успешное
комбинированное лечение пациентки
с гигантской аневризмой задней нижней
мозжечковой артерии, проявляющейся
компрессией ствола мозга**
- 109 Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А.,
Мадонов П. Г. **Оценка приверженности
к терапии у коморбидных больных**

Content:

- 79 Kontsevaya A. V., Polupanov A. G.,
Mukaneeva D. K., Kutsenko V. A.,
Yarovaya E. B., Duishenaliyeva M. T.,
Belinova A. V., Mamasaidov Zh. A.,
Drapkina O. M. **Cardiac troponin I
in a representative sample of the Kyrgyz
Republic population: distribution, ethnic
differences, and association with risk factors**
- 91 Gordeev A. D., Bochkarev M. V.,
Korostovtseva L. S., Zbroda E. N.,
Amelina V. V., Osipenko S. I., Sviryaev Yu. V.,
Alekhin A. N. **Sleep reactivity to stress
and insomnia: sleep measures
and molecular markers**
- 100 Goroshchenko S. A., Bobinov V. V.,
Mamonov N. A., Kolomin E. G.,
Tastanbekov M. M., Samochernykh K. A.,
Petrov A. E., Rozhchenko L. V. **Successful
combined treatment of a giant aneurysm
of the posterior inferior cerebellar artery
manifesting by brain stem compression**
- 109 Khidirova L. D., Yakhontov D. A.,
Maddonov P. G. **Assessment of adherence
to therapy in comorbid patients**



Глубокоуважаемые коллеги!

Начало года для многих является открытием новой странички в жизни, периодом активизации трудовой деятельности и положительного настроя на осуществление задуманных планов. Поэтому первый номер нашего журнала в 2023 году мы посвятили важной проблеме сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска их развития в свете современных взглядов на их распространенность, своевременное выявление и терапию.

Известно, что развитие болезней системы кровообращения (БСК) тесно связано с образом жизни и такими факторами риска, как курение, неправильное питание, низкая физическая активность, избыточное потребление алкоголя, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия и некомфортные психосоциальные факторы. Особенно остро данная проблема обозначилась в период пандемии новой коронавирусной инфекции в период ограничений и высокой заболеваемости COVID-19. Все это сказалось на приросте смертей от БСК. Приоритетным

в здравоохранении является вектор на сохранение как можно большего числа жизней россиян, при этом большинство смертей могут быть предотвращены за счет коррекции образа жизни и своевременного лечения.

Важными представляются объективная оценка факторов риска, разработка ранних маркеров поражения сосудистой стенки, диагностики ССЗ и таргетной терапии. Мы с оптимизмом открываем наступивший год в нашем журнале с позиций активной работы и новых открытий.

С уважением,

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики
им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России
Н. Ю. Боровкова

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:612.014.463

Солечувствительная артериальная гипертензия: современные патогенетические механизмы и перспективы

О. Н. Антропова, Л. А. Образцова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Барнаул, Россия

Контактная информация:

Антропова Оксана Николаевна,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России,
ул. Ленина, д. 40, г. Барнаул,
Россия, 656038.
Тел.: 8 (3852) 20–12–79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
21.06.22 и принята к печати 02.12.22.*

Резюме

В статье представлены результаты современных исследований, демонстрирующих новые патогенетические звенья и потенциальные мишени терапии солечувствительной артериальной гипертензии (АГ). Выделение солечувствительного фенотипа и нечувствительных к соли лиц может рассматриваться в качестве одного из подходов персонализированной медицины. В обзоре отдельное внимание уделено состоянию кишечной микробиоты как этиологического фактора солечувствительной АГ, который, наряду с дисбалансом нейрогуморальных систем и последующим дисрегуляторным гемодинамическим ответом на солевую нагрузку, играет ведущую роль в развитии солечувствительности. Рассмотрены преимущества и ограничения использования методов количественной оценки потребляемого натрия, указаны пути их оптимизации, что необходимо для более точного определения оптимального порога потребляемой соли.

Ключевые слова: солечувствительность, артериальная гипертензия, употребление соли, депонирование натрия

Для цитирования: Антропова О. Н., Образцова Л. А. Солечувствительная артериальная гипертензия: современные патогенетические механизмы и перспективы. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):6–13. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-6-13

Salt-sensitive hypertension: modern pathogenetic mechanisms and prospects

O. N. Antropova, L. A. Obratzsova
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:
Oksana N. Antropova,
Altai State Medical University,
40 Lenina str., Barnaul, 656038 Russia.
Phone: 8 (3852) 20–12–79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

Received 21 June 2022;
accepted 2 December 2022.

Abstract

The article presents the recent data on the pathogenic links and potential targets for the treatment of salt-sensitive hypertension (HTN). Distinguishing salt-sensitive and salt-resistant phenotypes is one approach to personalized medicine. In the review, special attention is paid to the intestinal microbiota as an etiological factor in salt-sensitive HTN, which, along with the imbalance of neurohumoral systems and the subsequent dysregulatory hemodynamic response to salt load, plays a leading role in the development of salt sensitivity. The advantages and limitations of methods for quantitative assessment of sodium intake are discussed, ways of their optimization are indicated, which is necessary for a more accurate determination of the optimal threshold for salt intake.

Key words: salt sensitivity, hypertension, salt intake, sodium deposition

For citation: Antropova ON, Obratzsova LA. Salt-sensitive hypertension: modern pathogenetic mechanisms and prospects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):6–13. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-6-13

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний [1–3]. Развитие АГ наряду с генетической предрасположенностью связано с действием внешних факторов, в частности, с избыточным употреблением соли, которая является классическим источником ионов натрия. Установлено, что реакция артериального давления (АД) в ответ на солевую нагрузку является индивидуальной, что служит основанием выделения чувствительных и нечувствительных к соли лиц. Критериями солечувствительной АГ являются повышение АД более чем на 5 мм рт. ст. или более 5% от среднего АД в ответ на солевую нагрузку [4]. Крупные популяционные исследования демонстрируют более высокую частоту

данной формы АГ у женщин, у пожилых людей и у афроамериканцев [4, 5]. Распространенность солечувствительности достигает 32–64% у пациентов с гипертензией и до 50% у лиц с нормальными значениями АД [6]. Солечувствительная АГ является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6]. Следовательно, поиск возможных мишеней терапии с разработкой эффективных методов лечения позволит улучшить прогноз данной категории пациентов, что подчеркивает актуальность и перспективность данного направления.

Механизмы поглощения и депонирования натрия

Взаимосвязь между повышенным потреблением поваренной соли и АГ продемонстрирована достаточно давно. Исследование W. Kempner (1949) показало значительное снижение АД у больных с высоким АД, обусловленной в том числе заболеваниями почек, с помощью изменения пищевого рациона

с исключением продуктов, содержащих соль [7]. F. C. Luft и соавторы (1982) продемонстрировали, что ограничение натрия снижает АД только у части пациентов: так, афроамериканцы и пожилые люди менее эффективно выделяют натрий, чем лица того же пола и расы [8]. Обоснованность резкого ограничения потребления поваренной соли при различных формах АГ, в том числе экспериментальной (удалось получить линию крыс с солечувствительной АГ), была четко показана в серии публикаций L. Dahl и соавторов (1972) [9, 10]. A. Guyton и соавторы (1972) объяснили развитие АГ при избыточном потреблении соли относительной недостаточностью почечных механизмов его экскреции [11]. В крупном эпидемиологическом исследовании INTERSALT было установлено, что у лиц, в рационе которых содержание натрия снижено, менее выражен возрастной подъем систолического и диастолического АД [12].

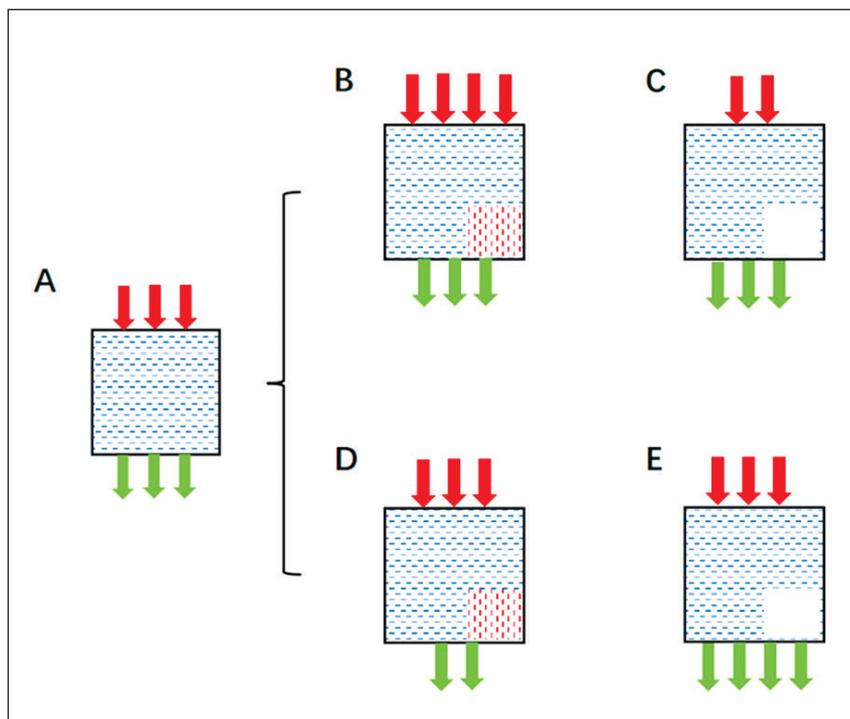
Как показало исследование INTERSALT, надежным маркером количества соли в рационе является экскреция натрия с мочой, оцененная за сутки [13]. На протяжении многих лет именно этот метод был «золотым стандартом» оценки потребления соли, так как почти 95% поступившего натрия выводится с мочой, однако при данной оценке не учитывается количество натрия в депо. В связи с этим предложена концепция, объясняющая роль поступления, экскреции с мочой и выделения натрия [6]. Рисунок 1 наглядно демонстрирует феномен «черного ящика» (задержки натрия в организме): на панели А, В и С одна и та же экскреция натрия с мочой при различном поступлении натрия, в то время как в организме остается больше натрия для панели В и меньше для панели С ввиду различий в поступлении натрия. Не оказало влияния на уровень натрийуреза разное количество поступивших ионов Na^+ на иллюстрациях В и С, что объясняется задержкой ионов Na^+ в организме в случае В. В то же время при одинаковом количестве поступивших ионов Na^+ на картинках А, D и E экскреция ионов Na^+ ввиду их задержки в депо организма ниже на иллюстрации D, чем на иллюстрации E. Таким образом, при эквивалентной суточной экскреции натрия трудно различить большее или меньшее его депонирование, а суточная 24-часовая экскреция натрия с мочой не может в полной мере отражать процесс задержки натрия в организме.

Феномен «черного ящика» обусловлен активностью абсорбции ионов натрия, которая осуществляется путем их транспорта по ионным каналам (Na^+H^+ , $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обменники, эпителиальные натриевые каналы), локализованным на апикальной поверхности энтероцитов, а также неосмотической задержкой натрия (то есть не сопровождающейся

увеличением объема циркулирующей крови) в коже, скелетной мускулатуре и поверхностном эндотелиальном слое, которые составляют так называемый «третий компартмент» депонирования ионов натрия (перечисленные компоненты являются наиболее изученными, однако накопление натрия также происходит в других органах и тканях) [6]. Результаты последних исследований, посвященных механизмам регуляции водно-солевого баланса, продемонстрировали, что классическая модель, включающая взаимодействие двух компартментов — внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, недостаточно объясняет гомеостаз натрия и водный баланс, в частности, описанный выше «феномен черного ящика» [6, 16]. Благодаря отрицательному заряду гликозаминогликаны способны связывать ионы натрия, что в результате нейтрализует их [16]. Описанный процесс лежит в основе неосмотической задержки натрия. Таким образом, в тканях и органах, богатых гликозаминогликанами (кожа, суставные хрящи и так далее), происходит депонирование катионов натрия. Более того, этерификация остатками серной кислоты усиливает степень отрицательного заряда гликозаминогликанов, что позволяет им связывать большее количество катионов натрия. Существует ряд факторов, оказывающих влияние на уровень задержки натрия в интерстициальном пространстве, к которым относятся возраст, пол, сахарный диабет, инфекционные заболевания, воспаление, состояние микробиоты кишечника, что необходимо учитывать при оценке натриевого гомеостаза с использованием модели «черного ящика» [31]. Таким образом, можно выдвинуть предположение о возможном ограничении использования модели «черного ящика» для анализа натриевого баланса у отдельных категорий пациентов, у которых в силу перечисленных выше обстоятельств процесс депонирования ионов натрия имеет свои особенности.

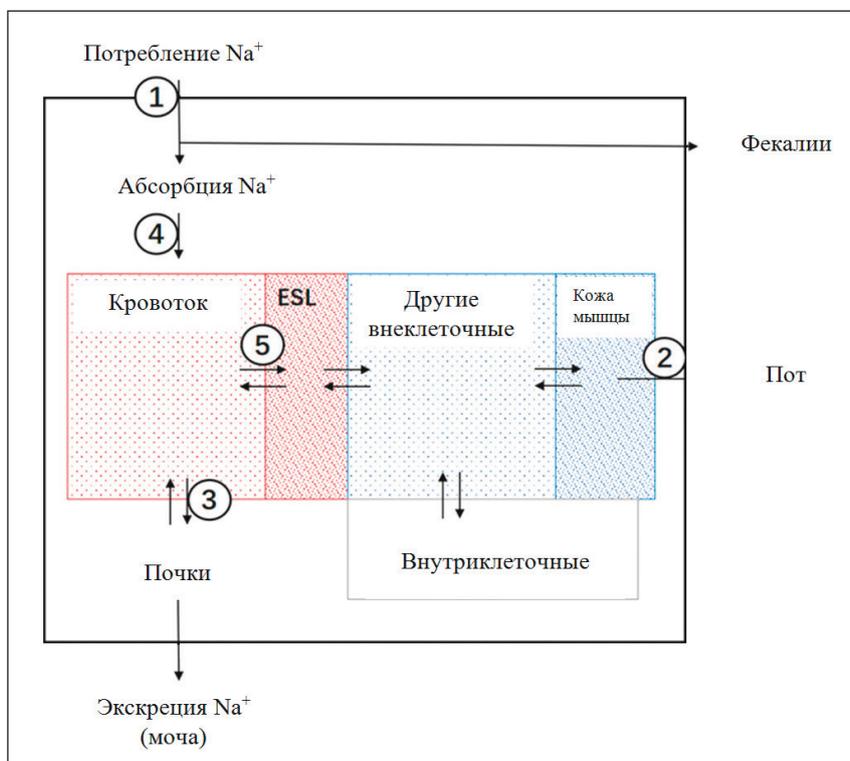
На рисунке 2 представлены различные шаги воздействия на задержку натрия, включающие всасывание, хранение и выведение. Шаги 1, 2 и 3 представляют традиционные пути вмешательства для снижения натрия: сокращение перорального приема натрия, диуретики и ингибиторы SGLT2, усиливающие диурез. Шаги 4 и 5 представляют собой новые пути. Абсорбция натрия после потребления соли (шаг 4 на рисунке 2): регуляция всасывания натрия в проксимальном отделе толстой кишки млекопитающих происходит на апикальной поверхности эпителия, является энергозатратным процессом, опосредованным АТФ-азой, поэтому кишечные бактерии, продуцирующие биологически активные вещества, влияют на многочисленные кишечные функции эпителиальных клеток, в том числе вса-

Рисунок 1. Поглощение, экскреция и хранение ионов Na^+ в «черном ящике»



Примечание: красная стрелка — потребление Na^+ ; зеленая стрелка — экскреция Na^+ ; квадрат с синими точками — Na^+ в организме; красные точки означают, что в организме осталось больше Na^+ ; пустой квадрат означает, что в организме осталось меньше Na^+ [Адаптировано Zhiyi Ma, Scott L, Hummel MD, Yuanyuan Ch. From salt to hypertension, what is missed? J Clin Hypertens. 2021;23(12):2033–2041. doi:10.1111/jch.14402].

Рисунок 2. Поглощение и хранение ионов натрия в «черном ящике»



Примечание: ESL — endothelial surface layer (эндотелиальный поверхностный слой) [Адаптировано Zhiyi M, Scott L, Hummel MD, Yuanyuan Ch. From salt to hypertension, what is missed? J Clin Hypertens. 2021;23(12):2033–2041. doi:10.1111/jch.14402].

сывание натрия [14]. Процесс реабсорбции ионов натрия заслуживает особого внимания ввиду наличия множества ионных каналов, которые характеризуются различными механизмами транспорта. Стоит отметить, что центральное место в обеспечении реабсорбции ионов натрия в кишечнике играет 3-я изоформа Na^+/H^+ -обменника (NHE3), которая в настоящее время изучается как потенциальная мишень для создания новых антигипертензивных препаратов [32]. Работа фермента карбоангидразы сопровождается образованием угольной кислоты, которая является источником H^+ и HCO_3^- . Таким образом, происходит обмен протонов водорода на ионы натрия посредством транспорта через NHE3. Функционально NHE3 связана с $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ — антипортером, что обеспечивает электронейтральный транспорт NaCl . Немаловажную роль играет Na^+/K^+ -АТФ-аза, которая обеспечивает перемещение ионов натрия через мембрану энтероцита, создавая электрохимический градиент. Состояние микробиоты кишечника и уровень pH кишечного содержимого оказывают влияние на активность реабсорбции ионов натрия [16, 31, 32]. Бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями, формирующими кишечную микробиоту, увеличивает экспрессию NHE3, тем самым способствуя трансэпителиальному транспорту ионов натрия [16]. Изменяют экспрессию NHE3 и гуморальные факторы (глюкокортикоиды, альдостерон, серотонин), метаболический ацидоз, провоспалительные цитокины [33].

Основным хранилищем натрия является поверхностный слой эндотелия. Это динамический слой на просветной стороне эндотелиальных клеток сосудов, который постоянно обменивается с текущей кровью и аналогичным образом буферизует связывание натрия с отрицательно заряженными частицами. Когда клетки эндотелия турбулентны, больше ионов натрия транспортируется в эндотелиальные клетки, что приводит к уплотнению эндотелия и задержке воды [15]. Кроме того, нарушение функции эндотелиальных клеток влияет на другие их функции, например, производство оксида азота (NO).

Таким образом, открытие описанного феномена определяет необходимость поиска новых методов оценки количества потребляемой соли с разработкой оптимальных пороговых значений, а также новых мишеней терапии солечувствительной АГ.

Патогенетические механизмы солечувствительной АГ

Изучение новых патогенетических механизмов солечувствительной АГ представляет огромный практический интерес для исследователей разных

стран. Патопфизиология данного состояния носит мультисистемный характер: сердечно-сосудистая, иммунная, эндокринная, мочевыделительная, центральная нервная системы вносят вклад в развитие солечувствительности [2–6]. Дисбаланс нейрогуморальных систем, таких как натрийуретическая/антинатрийуретическая, вазоконстрикторная/вазодилаторная, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатическая нервная система, запускает порочные круги патогенеза солечувствительной АГ [3]. Функционирование систем, участвующих в нейрогуморальной регуляции, определяет разницу гемодинамических изменений, связанных с употреблением соли у вышеуказанных групп людей. Установлено, что ряд предрасполагающих факторов (низкая масса тела при рождении, инсулинорезистентность, ожирение, старение и другое) в сочетании с наличием определенных генетических полиморфизмов вносят вклад в развитие солечувствительной АГ [2–4]. Наряду с вышеуказанными факторами большой вклад в развитие данной формы АГ вносят инсулинорезистентность, эндотелины, оксид азота (NO), активные формы кислорода, дофамин, метаболиты арахидоновой кислоты [2, 3, 5, 16].

РААС

Увеличенное поступление ионов натрия у нечувствительных к соли лиц сопровождается снижением уровней ангиотензина II и альдостерона, что является физиологическим ответом РААС в ответ на солевую нагрузку. Отдельные компоненты РААС предрасполагают к формированию повышенной чувствительности к соли. Так, вероятность ее максимальна у носителей аллеля W-гена альдостеронсинтазы (CYP11B2 1C) [17]. У человека уже установлены некоторые гены, предрасполагающие к солечувствительности, в частности Trp/Trp и Trp/Gly-варианты гена α -аддуцина [18], а также AA-вариант гена ангиотензиногена [19]. Продукты большинства генов, участвующих в развитии солечувствительности, так или иначе участвуют в регуляции почечного транспорта натрия, способствуя его задержке в организме [20].

Симпатическая нервная система

Несколько исследований на людях и животных показали роль симпатической нервной системы при солечувствительной АГ. Показано, что причиной неэффективного лечения АГ является повышение норадреналина в плазме в условиях солевой нагрузки [21], а почечная денервация предотвращает индуцированное солью повышение АД при солечувствительности [22]. Несколько исследователей пред-

положили, что при избытке соли, возможно, в результате перепроизводства мозгом активных форм кислорода, происходит центральное симпатозбуждение, возникает реноспецифическая симпатостимуляция: за счет стимуляции $\beta 1$ -адренорецепторов повышается высвобождение ренина, увеличивается продукция ангиотензина II, в результате усиливается проксимальная реабсорбция Na^+ ; стимуляция $\beta 2$ -адренорецепторов в дистальных извитых канальцах приводит к активации $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ — котранспортера, последний механизм может быть важен при некоторых типах солечувствительной гипертензии [23].

Ренальная дисфункция

Ведущую роль в регуляции уровня АД играют почки, что позволяет предположить ренальную дисфункцию как причину дисрегуляторного гемодинамического ответа на солевую нагрузку. Оценка АД, функции почек, почечного кровотока во время введения растворов NaCl с разным осмотическим давлением (были использованы 0,4% и 4% растворы NaCl) крысам разных фенотипов (солечувствительным, нечувствительным к соли, солечувствительным с интегрированной в геном хромосомой от несолечувствительной линии) продемонстрировала связь между увеличением АД и повреждением почек (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз) у солечувствительных крыс как исход высокосолевого диеты длительностью 3 недели [6]. Авторами данного исследования описана теория вазодисфункции, заключающаяся в отсутствии снижения сопротивления сосудов почек в ответ на увеличение объема циркулирующей крови, что было характерно для солечувствительного фенотипа, что может быть обусловлено как генетическими полиморфизмами, так и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-17) ввиду активации Na^+ -каналов иммунокомпетентных клеток в условиях солевой нагрузки [3, 6, 14]. Активация иммунных клеток сопровождается инфильтрацией периваскулярного пространства Т-лимфоцитами, что влечет за собой ренальную вазодисфункцию. Напротив, протекция от почечного гиперфильтрационного повреждения в условиях соль-индуцированного повышения АД осуществлялась посредством снижения почечного сосудистого сопротивления у нечувствительных к соли крыс [6].

Одной из важнейших функций почек является контроль электролитного баланса, в частности, поддержание гомеостаза ионов натрия. Стоит отметить, что во многих исследованиях сделан акцент на сохранении физиологического уровня экскреции ионов натрия при солечувствительном фенотипе [3, 6]. Гуморальную регуляцию работы Na^+ -каналов,

представленных в дистальных извитых канальцах нефрона, эндотелиальных клетках, иммунокомпетентных клетках, клетках центральной нервной системы осуществляет ряд биологически активных веществ, в частности, альдостерон, ангиотензин II, вазопрессин, инсулин [14]. Генетические вариации, приводящие к дисфункции Na^+ -каналов ввиду изменения их структуры, ассоциированы с развитием солечувствительной АГ, механизмы которой были продемонстрированы в экспериментах с участием животных моделей [14]. Солевая нагрузка у чувствительных к соли линии крыс приводила к увеличению экспрессии Na^+ -каналов в сочетании с повышенным уровнем альдостерона, при этом значения АД поддавались контролю с помощью амилорида, что является косвенным доказательством роли Na^+ -каналов в развитии солечувствительной АГ [14].

Эндотелиальная дисфункция

Также ряд авторов полагают, что солечувствительность является результатом нарушения функций эндотелия, вырабатывающего недостаточное количество эндогенного оксида азота, который является вазодилататором и влияет на натрийурез, в норме усиливающий его. Есть данные, что высокосолевого диета ведет к снижению выработки оксида азота из-за врожденной неспособности регулировать этот процесс у солечувствительных больных АГ. Главная роль эндотелия сосудов заключается в поддержании гомеостаза, он регулирует вазодилатирующую и вазоконстрикторную системы, синтез и ингибирование факторов пролиферации и фибринолиза, агрегацию тромбоцитов и выработку про- и противовоспалительных факторов. Описанные изменения неизбежно приводят к ремоделированию стенки сосуда [5, 7]. Как результат, возникает дисбаланс между объемом циркулирующей крови и общим периферическим сопротивлением, проявляющийся в стойкой вазоконстрикции на фоне гиперволемии, обусловленной задержкой ионов натрия у солечувствительных лиц [2, 5, 7]. Воспаление, как универсальная защитная реакция организма на повреждение, также может послужить причиной эндотелиальной дисфункции. Повышенное поступление соли запускает ток ионов натрия через Na^+ -каналы дендритных клеток, которые обмениваются на ионы Ca^{2+} через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник [3, 14]. Вход Ca^{2+} активирует протеинкиназу C, что сопровождается фосфорилированием субъединицы NADPH и, как результат, активацией данного фермента, с последующим образованием активных форм кислорода и изолевугландинов [4, 14]. Изолевугландины, продукты изопростанового перекисного окисления липидов, обладают чрезвычайно выраженной биологической активностью

и, образуя ковалентные связи с остатками лизина, способствуют посттрансляционной модификации белков, что делает их чужеродными антигенами для иммунокомпетентных клеток [4, 24]. Вышеописанный каскад патофизиологических механизмов лежит в основе гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что инициирует нарушение вазореактивности. Широко распространенным этиологическим фактором дисфункции эндотелия является ожирение: повышенное образование цитокинов и хемокинов жировой ткани у тучных пациентов приводит к хроническому субклиническому воспалительному состоянию с высоким уровнем С-реактивного белка [5, 25].

Роль микробиоты

Накоплены данные о связи между составом микробиоты, который во многом определяется количеством соли в рационе, и риском развития инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, хронического системного воспаления, которые служат пусковыми факторами сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [4, 26, 27]. Диета с высоким содержанием соли способствует увеличению колонизации кишечника бактериями типа Firmicutes с последующим ростом соотношения Firmicutes/Bacteroidetes у пациентов с АГ, что усугубляется при сопутствующем ожирении [4]. Нарушение состава кишечного микробиома, сопровождающееся избыточным образованием и поступлением в кровоток эндотоксина (липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий), инициирует целый ряд межклеточных взаимодействий, результатом которых является активация Т-лимфоцитов с высвобождением интерлейкина 17 (ИЛ-17), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6, что является центральным звеном патогенеза синдрома системного воспалительного ответа [4, 27]. Таким образом, персистирующее хроническое воспаление, вызванное дисбиозом ввиду избыточного употребления соли, становится основой формирования солечувствительного фенотипа АГ. Большое значение придают и продуктам микробной ферментации углеводов, жиров и белков, вырабатываемых преимущественно анаэробными бактериями, — короткоцепочечным жирным кислотам, к которым относятся бутират, пропионат и ацетат [27]. Способность короткоцепочечных жирных кислот предотвращать развитие синдрома системного воспалительного ответа реализуется через поддержание целостности кишечного барьера за счет стимуляции синтеза муцина, что не допускает избыточное поступление липополисахаридов в кровоток, подавляет активность медиаторов воспаления [27]. Бутират является по-

ставщиком энергии для колоноцитов, необходимой для работы ионных каналов, ответственных за реабсорбцию натрия в проксимальном отделе толстого кишечника [6], а также выступает в качестве непосредственного участника дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов, модулирует функцию макрофагов, что обуславливает роль бутирата в регуляции иммунного гомеостаза толстого кишечника [28]. Избыточное потребление соли приводит к уменьшению количества важных продуцентов свободных жирных кислот, таких как представители семейств Lachnospiraceae (род Roseburia) и Ruminococcaceae (род Oscillospira), и меньшему содержанию бутирата в кале [29]. В исследовании на мышах было отмечено уменьшение числа Lactobacillus spp. и рост числа представителей семейств Lachnospiraceae и Ruminococcaceae (рода Ruminococcus) при диете с избытком соли [30].

Таким образом, немедикаментозной стратегией борьбы с солечувствительной АГ является ограничение количества соли в рационе, однако определение оптимального порога потребления соли имеет ряд ограничений, связанных с индивидуальными физиологическими реакциями. Более целостная оценка, включающая всасывание, депонирование и выведение натрия, а также понимание патофизиологических изменений, связанных с формированием солечувствительности, могли бы индивидуализировать рекомендации и выявить новые стратегии профилактики и лечения АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZhD, 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].
2. Hirohama D, Fujita T. Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension. Hypertens Res. 2019;42(12):1848–1857. doi:10.1038/s41440-019-0332-5
3. Elijovich F, Laffer C, Sahinoz M, Pitzer A, Ferguson J, Kirabocorresponding A. The gut microbiome, inflammation, and salt-sensitive hypertension. Curr Hypertens. 2020;22(10):79. doi:10.1007/s11906-020-01091-9
4. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Female sex, a major risk factor for salt-sensitive hypertension. Curr Hypertens. 2020;22(12):99. doi:10.1007/s11906-020-01113-6
5. Balafa O, Kalaitzidis RG. Salt sensitivity and hypertension. J Hum Hypertens. 2021;35(3):184–192. doi:10.1038/s41371-020-00407-1

6. Zhiyi Ma, Scott L, Hummel MD, Yuanyuan Ch. From salt to hypertension, what is missed? *J Clin Hypertens.* 2021;23(12):2033–2041. doi:10.1111/jch.14402
7. Kempner W. Treatment of heart and kidney disease and arteriosclerotic vascular disease with rice diet. *Ann Intern Med.* 1949;31(5):821–856.
8. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *Am J Med.* 1982;72(5):726–736. doi:10.1016/0002-9343(82)90537-x
9. Dahl LK, Leitel G, Heine M. Influence of dietary potassium and sodium/potassium molar ratios on the development of salt hypertension. *J Exp Med.* 1972;136(2):318–330.
10. Dahl LK. Salt and hypertension. *Am J Clin Nutr.* 1972;25(2):231–244.
11. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med.* 1972;52(5):584–594.
12. Stamler J, Rose G, Elliott P, Dyer A, Marmot MR, Stamler R. Findings of the international cooperative INTERSALT study. *Hypertension.* 1991;17(1 Suppl):I9–15.
13. Dyer A, Elliott P, Chee D, Stamler J. Urinary biochemical markers of dietary intake in the INTERSALT study. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(4 Suppl):1246S–1253S.
14. Potter JC, Whiles SA, Miles CB, Whiles JB, Mitchell MA, Biederman BE et al. Salt-sensitive hypertension, renal injury, and renal vasodysfunction associated with dahl salt-sensitive rats are abolished in consomic SS.BN1 rats. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(21):e020261. doi:10.1161/JAHA.120.020261
15. Ordache C, Duszyk M. Sodium 4-phenylbutyrate upregulates ENaC and sodium absorption in T84 cells. *Exp Cell Res.* 2007;313(2):305–311.
16. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(1):H203–H208. Erratum in: *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(3): H1433.
17. Pamies-Andreu E, Ramirez-Lorca R, Stiefel Garcia-Junco P, Muñoz-Grijalbo O, Vallejo-Maroto I, Garcia Morillo S. Renin-angiotensin-aldosterone system and G-protein beta-3 subunit genopolymorphisms in salt-sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2003;17(3):187–191.
18. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M et al. Polymorphisms of a-adducin and salt-sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997;349(9062):1338–1339.
19. Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS et al. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention phase II. *Hypertension.* 1998;32(3):393–401.
20. Cusi D, Barlassina C, Taglietti MV. Genetics of human arterial hypertension. *J Nephrol.* 2003;16(4):609–615.
21. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med.* 1980;69(3):334–344.
22. Fujita T, Sato Y. Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension.* 1992;20(4):466–472.
23. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med.* 2012;44(Suppl 1): S119–S126. doi:10.3109/07853890.2012.671538
24. Mutchler SM, Kirabo A, Kleyman TR. Epithelial sodium channel and salt-sensitivity hypertension. *Hypertension.* 2021;77(3):759–767. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481
25. Feng W, Dell'Italia LJ, Sanders PW. Novel paradigms of salt and hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1362–1369. doi:10.1681/ASN.2016080927
26. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31–55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013
27. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Павлеева Е. Е., Головина О. В., Арабинский Н. А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с повышением проницаемости кишечной стенки: результаты научных и контролируемых клинических исследований. *Фарматека.* 2021;28(3):39–49. doi:10.18565/pharmateca.2021.3.39-49 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pavleeva EE, Golovina OV, Arablisky NA. Relationship of cardiovascular diseases with increased intestinal wall permeability: results of scientific and controlled clinical studies. *Pharmateka.* 2021;28(3):39–49. In Russian].
28. Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Ермоленко Е. И., Сарайкина Д. А., Воловникова В. А. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628 [Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraykina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(6):620–628. In Russian].
29. Miranda PM, De Palma G, Serkis V, Lu J, Louis-Auguste MP, Carville JL et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing Lactobacillus levels and butyrate production. *Microbiome.* 2018;6(1):57. doi:10.1186/s40168-018-0433-4
30. Wang C, Huang Z, Yu K, Ding R, Ye K, Dai C et al. High salt diet has a certain impact on protein digestion and gut microbiota: a sequencing and proteome combined study. *Front Microbiol.* 2017;8:1838. doi:10.3389/fmicb.2017.01838
31. Gurney MA, Laubitz D, Ghishan FK, Kiela PR. Pathophysiology of intestinal Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchange. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(1):27–40.
32. Linz B, Saljic A, Hohl M, Gawalko M, Jespersen T, Sanders P et al. Inhibition of sodium-proton-exchanger subtype 3-mediated sodium absorption in the gut: a new antihypertensive concept. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100591. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100591
33. He P, Yun CC. Mechanisms of the regulation of the intestinal Na⁺/H⁺ exchanger NHE 3. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:238080. doi:10.1155/2010/238080

Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6233-7202, e-mail: antropovaon@mail.ru;

Образцова Лолита Андреевна — студентка ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5283-4996, e-mail: mob1977@mail.ru.

Author information

Oxana N. Antropova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000-0002-6233-7202, e-mail: antropovaon@mail.ru;

Lolita A. Obratsova, Student, Altai State Medical University, ORCID: 0000-0001-5283-4996, e-mail: mob1977@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331(470.341)

Проблема гиперурикемии при артериальной гипертензии в популяции населения Нижегородского региона

Н. Ю. Боровкова¹, В. К. Курашин¹, А. С. Токарева¹,
К. И. Крисанова², Н. Н. Савицкая³, Н. К. Першина⁴,
Е. В. Макарова¹, А. А. Некрасов¹, М. В. Дюютова⁵,
Н. В. Зеляева¹, Р. А. Мажара¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Центральная городская больница города Арзамаса», Арзамас, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики», Нижний Новгород, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская поликлиника № 50 Приокского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

Контактная информация:

Курашин Владимир Константинович,
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава
России,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
Нижний Новгород, Россия, 603005.
E-mail: kurashin-vk@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
10.01.23 и принята к печати 03.02.23.*

Резюме

Цель исследования — оценить распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения Нижегородского региона и ее связь с гиперурикемией (ГУ) и другими факторами сердечно-сосудистого риска. **Материалы и методы.** Нами было обследовано 2501 человек в возрасте 35–74 лет среди населения Нижегородского региона, отобранных методом стратифицированной многоступенчатой случайной выборки. Всем респондентам проводилось лабораторное исследование следующих показателей: общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности, триглицериды (ТГ), глюкоза, креатинин, мочевая кислота, высокочувствительный С-реактивный белок (ВЧ-СРБ), фибриноген. Рассчитывались индекс массы тела (ИМТ), индекс висцерального ожирения по формуле Amato, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Для построения прогностической модели риска АГ использовался метод бинарной логистической регрессии. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (США). **Результаты.** ГУ была выявлена у 29,3% респондентов с АГ. Средний уровень мочевой кислоты в этой группе оказался равен 345,1 [285,6; 410,55] мкмоль/л и значительно отличался от аналогичного показателя у жителей без АГ — 297,5 [249,9; 351,1] мкмоль/л ($p < 0,001$). В модели множественной логистической регрессии наиболее значимыми факторами, ассоциированными с АГ, оказались возраст более 53 лет (отношение шансов (ОШ) 2,954, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,456–3,554, $p < 0,001$), абдоминальное ожирение (ОШ 2,112, 95% ДИ 1,663–2,730, $p < 0,001$) и ГУ (ОШ 1,709, 95% ДИ 1,341–2,177, $p < 0,001$). Меньший вклад вно-

силы такие факторы, как ИМТ респондента более 25 кг/м² (ОШ 1,634, 95 % ДИ 1,262–2,117, $p < 0,001$), повышенный уровень ТГ (ОШ 1,567, 95 % ДИ 1,289–1,906, $p < 0,001$), мужской пол (ОШ 1,553, 95 % ДИ 1,281–1,883, $p < 0,001$), повышенный уровень ВЧ-СРБ (ОШ 1,498, 95 % ДИ 1,242–1,806, $p < 0,001$), повышенный уровень ЛПНП (ОШ 1,277, 95 % ДИ 1,038–1,570, $p = 0,020$). **Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о широкой распространенности ГУ среди жителей Нижегородского региона с АГ: почти каждый третий (29,3 %) имел данное нарушение пуринового обмена. В модели множественной логистической регрессии ГУ оказалась признаком, обладавшим тесной корреляцией с АГ (ОШ 1,709, 95 % ДИ 1,341–2,177, $p < 0,001$), наравне с такими традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, как мужской пол, возраст, избыточная масса тела и ожирение, нарушения липидного обмена. Высокая частота ГУ, ее независимая корреляция с АГ и перспективы уратснижающей терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний определяют необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Для цитирования: Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Крисанова К. И., Савицкая Н. Н., Першина Н. К., Макарова Е. В., Некрасов А. А., Дюютова М. В., Зеляева Н. В., Мажара Р. А. Проблема гиперурикемии при артериальной гипертензии в популяции населения Нижегородского региона. *Артериальная гипертензия.* 2023;29(1):14–23. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-14-23

The problem of hyperuricemia in the hypertensive population of the Nizhny Novgorod region

N. Yu. Borovkova¹, V. K. Kurashin¹, A. S. Tokareva¹, K. I. Krisanova², N. N. Savitskaya³, N. K. Pershina⁴, E. V. Makarova¹, A. A. Nekrasov¹, M. V. Doyutova⁵, N. V. Zelyaeva¹, R. A. Mazhara¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Central City Hospital of Arzamas, Arzamas, Russia

³ Nizhny Novgorod Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Nizhny Novgorod, Russia

⁴ Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia

⁵ City Out-Patient Clinic № 50 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author:

Vladimir K. Kurashin,
Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin and Pozharsky Square,
Nizhny Novgorod, 603005 Russia.
E-mail: kurashin-vk@yandex.ru

Received 10 January 2023;
accepted 3 February 2023.

Abstract

Objective. To assess the prevalence of hypertension (HTN) in the population of the Nizhny Novgorod region and its relationship with hyperuricemia (HU) and other cardiovascular risk factors. **Design and methods.** We examined 2501 people aged 35–74 in the population of the Nizhny Novgorod region, selected by the stratified multi-stage random sample. All respondents underwent a laboratory study of the following parameters: total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins, triglycerides (TG), fasting glucose, creatinine, uric acid, highly sensitive C-reactive protein (Hs-CRP) and fibrinogen. We also calculated body mass index (BMI), visceral obesity index with Amato formula and glomerular filtration rate with CKD-EPI formula. Binary logistic regression method was used to construct a predictive model for the risk of HTN. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics 26 software (USA). **Results.** HU was identified in 29,3 % of

respondents with HTN. The mean uric acid level in this group was 345,1 [285,6; 410,55] $\mu\text{mol/l}$ and significantly differed from the same indicator in residents without HTN — 297,5 [249,9; 351,1] $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). In the multiple logistic regression model, the most significant factors associated with HTN were age over 53 years (odds ratio (OR) 2,954, 95 % confidence interval (CI) 2,456–3,554 $p < 0,001$), abdominal obesity (OR 2,112, 95 % CI 1,663–2,730, $p < 0,001$) and HU (OR 1,709, 95 % CI 1,341–2,177, $p < 0,001$). A lesser contribution was made by such factors as the respondents' BMI over 25 kg/m^2 (OR 1,634, 95 % CI 1,262–2,117, $p < 0,001$), elevated TG level (OR 1,567, 95 % CI 1,289–1,906, $p < 0,001$), male gender (OR 1,553, 95 % CI 1,281–1,883, $p < 0,001$), elevated Hs-CRP (OR 1,498, 95 % CI 1,242–1,806, $p < 0,001$), elevated LDL (OR 1,277, 95 % CI 1,038–1,570, $p = 0,020$). **Conclusions.** The results of the study indicate the widespread prevalence of HU in residents of the Nizhny Novgorod region with HTN: almost every third (29,3 %) had this disorder. In a multiple logistic regression model, HU was found to be highly correlated with HTN (OR 1,709, 95 % CI 1,341–2,177, $p < 0,001$), along with traditional cardiovascular risk factors such as male gender, age, overweight and obesity, lipid metabolism disorders. The high frequency of HU, its independent correlation with HTN, and the prospects for urate-lowering therapy in the prevention of cardiovascular diseases determine the need for further research.

Key words: hypertension, hyperuricemia, cardiovascular diseases, risk factors

For citation: Borovkova NYu, Kurashin VK, Tokareva AS, Krisanova KI, Savitskaya NN, Pershina NK, Makarova EV, Nekrasov AA, Doyutova MV, Zelyaeva NV, Mazhara RA. The problem of hyperuricemia in the hypertensive population of the Nizhny Novgorod region. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):14–23. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-14-23

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран, в том числе и Российской Федерации [1]. Из литературы известно, что важнейшим модифицируемым фактором риска развития ССЗ является артериальная гипертензия (АГ) [2, 3].

Смертность, ассоциированная с АГ, увеличивается, в основном за счет ишемической болезни сердца, а также острых нарушений мозгового кровообращения как по ишемическому, так и по геморрагическому типу [4, 5]. Известно, что существует прямая зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития таких неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, как ишемическая болезнь сердца (острых и хронических форм), острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, нарушения ритма сердца [6, 7]. Кроме того, уровень АД прямо пропорционален шансу развития и прогрессирования нефропатии, вплоть до терминальных ее форм [8]. Отмечается также связь АГ с когнитивными нарушениями и деменцией [9].

Несмотря на активное совершенствование профилактических и лечебных мероприятий, распространенность АГ среди населения растет, а также увеличивается экономическое бремя данного заболевания: за прошедшие 30 лет показатель DALY (disability-adjusted life years — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) увеличился для данного заболевания более чем на 40 % и составил в 2015 году 143 миллиона человеко-лет [1].

Помимо этого, эффективность лечения и контроль АД продолжают находиться на недостаточно высоком уровне [10].

В литературе последних лет большое внимание уделяется ассоциациям между АГ и гиперурикемией (ГУ). Имеются сведения о том, что повышенные уровни сывороточной мочевой кислоты (МК) прямо коррелируют с уровнем АД, при этом коэффициент корреляции максимален у молодых лиц [11]. Кроме того, ГУ связана с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как инсулинорезистентность и метаболический синдром, которые также являются независимыми факторами риска для развития АГ [12]. Следует отметить, что недавние исследования показали статистически значимое увеличение десятилетнего риска атеросклеротических заболеваний у лиц, имеющих повышенные уровни МК [13]. Получены ограниченные данные о возможной пользе уратснижающей терапии в нормализации уровней как периферического, так и центрального АД [14].

При этом распространенность ГУ и АГ, а также их взаимосвязи изучены в Нижегородском регионе недостаточно. Требуется дальнейшая работа в данном направлении, результаты которой приведут к совершенствованию мер профилактики и лечения ССЗ у населения.

Цель исследования — оценить распространенность АГ среди населения Нижегородского региона и ее связь с ГУ и другими факторами риска формирования ССЗ.

Материалы и методы

В ходе проведения исследования нами был обследован 2501 человек в возрасте 35–74 лет, отобранных из городского и сельского населения Нижегородского региона методом стратифицированной многоступенчатой случайной выборки.

На каждого респондента оформлялось добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Обследуемый опрашивался с целью выявления хронических неинфекционных заболеваний, а также факторов риска их развития. Проводилось антропометрическое исследование, включающее в себя измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер, АД и частоты сердечных сокращений. АД измерялось осциллометрическим методом с помощью автоматического тонометра Omron M2 Basic (Япония) трехкратно с интервалом в 3 минуты. Для дальнейшего анализа использовалось среднее арифметическое значение результатов из трех измерений. У каждого респондента производился забор венозной крови с целью проведения спектра лабораторных исследований, включавший следующие показатели: общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкоза, креатинин, МК, высокочувствительный С-реактивный белок (ВЧ-СРБ), фибриноген.

АГ регистрировалась в случае, если уровень систолического АД оказывался выше или равен 140 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД был более или равен 90 мм рт. ст. Также АГ выявлялась в ситуации, когда уровень АД был ниже 140/90 мм рт. ст., но респондент принимал антигипертензивную терапию.

Индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывался по формуле Amato [15]: для мужчин — $ОТ [см] / (39,68 + (1,88 \times \text{индекс массы тела (ИМТ)} [кг/м^2])) \times (ТГ [ммоль/л] / 1,03) \times (1,31 / \text{ЛПВП} [ммоль/л])$, для женщин — $ОТ [см] / (36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ} [кг/м^2])) \times (ТГ [ммоль/л] / 0,81) \times (1,52 / \text{ЛПВП} [ммоль/л])$.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [16].

Полученные данные обработаны с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (США). Оценка соответствия распределения количественных показателей закону нормального распределения производилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

При сравнении групп использовался U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимый уровень различия регистрировался при $p < 0,05$.

Для построения прогностической модели риска АГ использовался метод бинарной логистической регрессии. В ходе анализа проводилось последовательное включение следующих переменных, имеющих связь с АГ: мужской пол, наличие у респондента абдоминального ожирения (ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), ИМТ более 25 кг/м^2 , ГУ (МК ≥ 420 мкмоль/л у мужчин, ≥ 360 мкмоль/л у женщин), повышенный уровень ИВО (в возрасте 30–42 года — более 2,23; в возрасте 42–52 года — более 1,92; в возрасте 52–66 лет — более 1,93; в возрасте более 66 лет — более 2,00 [17]), уровень СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, повышенный уровень ОХС (≥ 5 ммоль/л), повышенный уровень ЛПНП (≥ 3 ммоль/л), повышенный уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), уровень ВЧ-СРБ более 1,80 мг/л, уровень фибриногена более 2,94 г/л, возраст более 53 лет. С учетом возможности негативного влияния корреляции между предикторами на качество математической модели многофакторный анализ был выполнен с использованием пошагового обратного исключения с использованием статистики Вальда.

Вышеуказанные уровни возраста, ВЧ-СРБ и фибриногена были получены с помощью анализа ROC-кривых (рис. 1). В ходе него были определены точки отсечения для исследуемых количественных переменных с учетом оптимального сочетания чувствительности и специфичности.

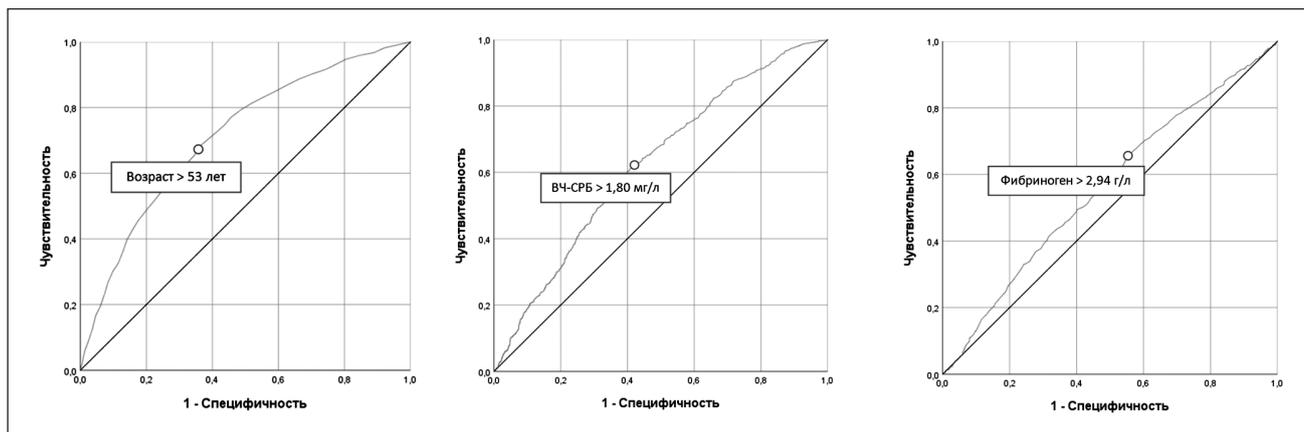
Результаты

Рассмотрение полученных результатов показало, что АГ имела место у 1552 человек в возрасте 35–74 лет. Частота АГ у представителей сельского и городского населения значимо не отличалась ($p = 0,291$). На рисунке 2 приведены гендерно-возрастные особенности распространенности АГ среди обследованных респондентов.

Анализируя данные, приведенные на рисунке 2, можно отметить, что в возрастных группах до 60 лет АГ превалировала среди лиц мужского пола, в более старших когортах гендерные различия нивелировались. Обратило на себя внимание и то, что АГ оказалась очень распространена среди молодых мужчин: практически каждый второй обследованный в возрасте 35–39 лет имел повышенные значения АД, либо же уже получал терапию по поводу имевшейся у него АГ.

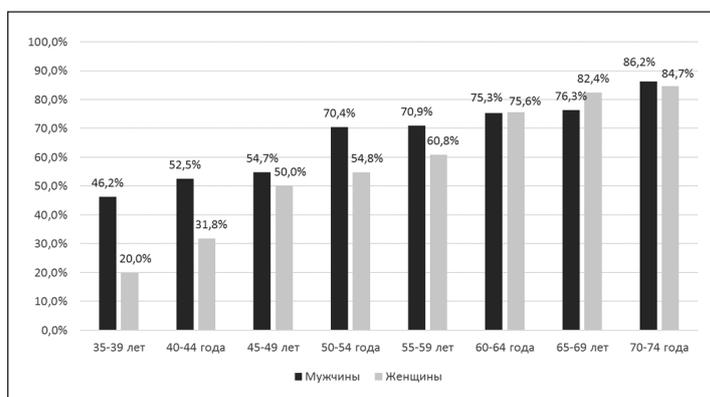
В нашем исследовании ГУ была выявлена у 577 из 2501 респондентов, что составило 23,1%. Среди лиц с АГ данное нарушение обмена МК было представлено еще шире — в 29,3% случаев.

Рисунок 1. Пороговые значения количественных признаков по данным ROC-анализа



Примечание: ВЧ-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

Рисунок 2. Распространенность артериальной гипертензии в различных гендерно-возрастных группах (n = 2501)



Сравнительная клиническая характеристика лиц с АГ и без нее представлена в таблице. В ходе проведенного анализа получены данные о том, что респонденты, у которых выявились признаки АГ, были значимо старше (59 [49; 67] лет), чем те, у кого уровень АД был в нормальном диапазоне (47 [40; 58] лет, $p < 0,0001$). Средний уровень систолического АД в группе лиц, имеющих АГ, оказался равен 141 [130; 157] мм рт. ст., диастолического — 90 [83; 96] мм рт. ст.

Известно, что ожирение, особенно абдоминальное, является важным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, негативно влияя на инсулинорезистентность, дислипидемию, системное воспаление, дисфункцию эндотелия и тромбообразование [18, 19]. Анализируя сходные показатели в группах обследованных с АГ и без нее, было выявлено, что как ИМТ (29,37 [26,44; 33,03] против 26,03 [23,12; 29,22] кг/м², $p < 0,0001$), так и показатель ОТ (99,0 [91,0; 107,3] против 88,6 [79,0; 97,0] см, $p < 0,0001$) оказались статистически значимо выше у лиц с повышенным АД. Кроме этого, на основании данных, полученных в ходе обследования,

был произведен расчет ИВО по формуле Amato, который является совокупным показателем, демонстрирующим негативное влияние жировой ткани (в особенности висцеральной) на метаболические процессы и учитывающим как значения ИМТ и ОТ, так и уровни ТГ и ЛПВП. Из литературы известно, что выраженность данного показателя положительно коррелирует с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [20]. При анализе полученных данных было выявлено, что респонденты, у которых была выявлена АГ, имеют более высокие значения данного индекса, чем лица с нормальным уровнем АД (2,03 [1,29; 3,17] против 1,37 [0,90; 2,26], $p < 0,0001$). О более негативных характеристиках метаболического профиля обследуемых с повышенным уровнем АД говорит также и более высокий уровень тощачковой глюкозы сыворотки (6,0 [5,4; 6,8] против 5,6 [5,2; 6,1], $p < 0,0001$).

Известным фактом является то, что показатели ОХС и ЛПНП — мощные предикторы развития и прогрессирования ССЗ, а также их неблагоприятных исходов; повышенный уровень ТГ также связан с развитием ССЗ, но имеет меньший коэффициент

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПОНДЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

Показатель	Группа с АГ (n = 1552)	Группа без АГ (n = 949)	p-значение
Возраст, годы	59 [49; 67]	47 [40; 58]	< 0,001
МК, мкмоль/л	345,1 [285,6; 410,55]	297,5 [249,9; 351,1]	< 0,001
САД, мм рт. ст.	141 [130; 152]	121 [113; 129]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	90 [83; 96]	81 [76; 85]	< 0,001
ИВО	2,03 [1,29; 3,17]	1,37 [0,90; 2,26]	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	29,37 [26,44; 33,03]	26,03 [23,12; 29,22]	< 0,001
ОТ, см	99,0 [91,0; 107,3]	88,6 [79,0; 97,0]	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,4; 6,8]	5,6 [5,2; 6,1]	< 0,001
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,6; 6,1]	5,1 [4,5; 5,9]	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,51 [2,75; 4,24]	3,36 [2,69; 4,09]	0,010
ЛПВП, ммоль/л	1,37 [1,17; 1,62]	1,49 [1,24; 1,75]	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,71 [1,22; 2,44]	1,27 [0,92; 1,91]	< 0,001
ВЧ-СРБ, мг/л	2,40 [1,17; 4,77]	1,47 [0,68; 3,08]	< 0,001
Фибриноген, г/л	3,16 [2,77; 3,65]	3,03 [2,62; 3,48]	< 0,001
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	85,34 [74,34; 94,75]	93,57 [83,46; 102,27]	< 0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; МК — мочевая кислота; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВО — индекс висцерального ожирения; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ВЧ-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

корреляции [21]. Что касается ЛПВП, в недавних исследованиях показано отсутствие определяющего значения данного фактора для суммарного риска негативного прогноза ССЗ; с другой же стороны, пониженный уровень ЛПВП обычно связан с такими факторами, как инсулинорезистентность, ожирение (в том числе абдоминальное), которые однозначно отягощают течение ССЗ [22]. Сравнивая данные компоненты липидного спектра, можно отметить то, что у лиц с АГ по сравнению с нормотензивными респондентами оказались более высокими уровни ОХС (5,4 [4,6; 6,1] против 5,1 [4,5; 5,9] ммоль/л, $p = 0,001$), ЛПНП (3,51 [2,75; 4,24] против 3,36 [2,69; 4,09] ммоль/л, $p = 0,01$), ТГ (1,71 [1,22; 2,44] против 1,27 [0,92; 1,91] ммоль/л, $p < 0,0001$) и более низкими уровнями ЛПВП (1,37 [1,17; 1,62] против 1,49 [1,24; 1,75] ммоль/л, $p < 0,0001$).

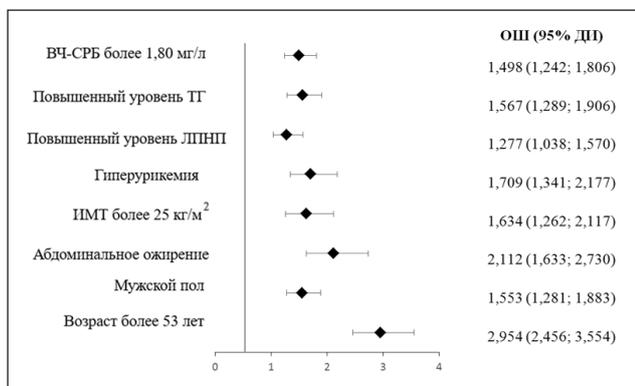
Сосудистое воспаление однозначно оказывает негативное влияние на прогрессирование ССЗ и его исходы [23]. Основными маркерами сосудистого воспаления на данный момент являются белки острой фазы фибриноген и С-реактивный белок; в ходе некоторых исследований была доказана определенная их ценность в отношении интегральной оценки кардиоваскулярного риска [24]. При этом необходимо учитывать и то, что сосудистое воспаление приво-

дит к незначительному повышению С-реактивного белка (в пределах референсных интервалов), и для определения девиаций данного показателя необходимо применять высокочувствительный метод анализа [25]. При сравнении двух групп было выявлено, что респонденты с АГ имеют более высокие показатели острофазовых биомаркеров: ВЧ-СРБ (2,40 [1,17; 4,77] против 1,47 [0,68; 3,08] мг/л, $p < 0,0001$) и фибриногена (3,16 [2,77; 3,65] против 3,03 [2,62; 3,38] г/л, $p < 0,0001$).

При сравнении СКФ у лиц с АГ и без нее было выявлено, что в первой группе данный маркер почечной функции был существенно ниже (85,34 [74,34; 94,75] и 93,57 [83,46; 102,27] мл/мин/1,73 м², $p < 0,0001$).

На рисунке 3 приведены результаты построения прогностической модели с использованием метода бинарной логистической регрессии на последнем шаге анализа. Наиболее значимым фактором риска для выявления у респондента АГ оказался возраст более 53 лет (отношение шансов (ОШ) 2,954, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,456–3,554, $p < 0,001$), абдоминальное ожирение (ОШ 2,112, 95% ДИ 1,663–2,730, $p < 0,001$) и ГУ (ОШ 1,709, 95% ДИ 1,341–2,177, $p < 0,001$). Меньший вклад вносили такие факторы, как ИМТ респондента бо-

Рисунок 3. Ассоциации между артериальной гипертензией и некоторыми кардиоваскулярными факторами риска в модели множественной логистической регрессии (график forest plot)



Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ВЧ-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ИМТ — индекс массы тела.

более 25 кг/м² (ОШ 1,634, 95 % ДИ 1,262–2,117, $p < 0,001$), повышенный уровень ТГ (ОШ 1,567, 95 % ДИ 1,289–1,906, $p < 0,001$), мужской пол (ОШ 1,553, 95 % ДИ 1,281–1,883, $p < 0,001$), повышенный уровень ВЧ-СРБ (ОШ 1,498, 95 % ДИ 1,242–1,806, $p < 0,001$), повышенный уровень ЛПНП (ОШ 1,277, 95 % ДИ 1,038–1,570, $p = 0,020$). Примечательно то, что в вышеописанную модель включались и такие показатели, как повышенный ИВО, уровень фибриногена более 2,94 г/л, повышенный уровень ОХС, пониженный уровень ЛПВП, уровень СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², но в процессе моделирования значимость данных факторов упала и они были исключены.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа позволяют сделать вывод о широкой распространенности АГ среди населения Нижегородского региона. Полученные данные о большей встречаемости АГ среди мужчин, а также лиц старших возрастных когорт согласуются с данными других крупных эпидемиологических исследований [26, 27]. Гендерные различия среди респондентов молодого и среднего возраста можно объяснить тем, что именно период менопаузы для женщин является фактором риска развития ССЗ, что связано с утратой протективного действия эстрогенов относительно кардиоваскулярной патологии [28].

Обращает на себя внимание тесная ассоциация с риском АГ таких факторов, как абдоминальное ожирение и повышенный ИМТ. Известно, что данные метаболические нарушения, а также большие показатели ИВО и глюкозы крови в когорте респон-

дентов с АГ тесно связаны с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа, которые усугубляют течение и прогноз ССЗ [29]. Кроме этого, в работе R. Samson с соавторами (2022) приводятся сведения о прямой связи ожирения по ОТ и ИМТ с эндотелиальной дисфункцией, гиперактивностью симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и нефропатией, которые повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов вне зависимости от наличия АГ и дислипидемии [30]. Повышенные показатели атерогенных фракций липидограммы (ОХС, ЛПНП, ТГ) также демонстрируют большую вероятность возникновения неблагоприятных событий у лиц с АГ [31].

Выявленные в группе респондентов с обнаруженной АГ более высокие значения белков острой фазы, в частности, ВЧ-СРБ, могут быть связаны с большей активностью сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием атеросклероза, что, в свою очередь, значительно повышает риск негативных исходов ССЗ. Доказательство этому можно обнаружить в работе J. M. Cheng (2014): в ней демонстрируются данные о более выраженном риске МАСЕ (Major Adverse Cardiac Events — основные неблагоприятные сердечные события: смерть от любой причины, острый коронарный синдром, незапланированная коронарная реваскуляризация) в течение последующего года у лиц с уровнем ВЧ-СРБ более 3 мг/л, чем у тех обследуемых, чей уровень ВЧ-СРБ составлял менее 1 мг/л (ОР 2,17, 95 % ДИ 1,01–4,67, $p = 0,046$) [32].

Результаты настоящего исследования демонстрируют широкую распространенность ГУ среди взрослого населения региона и связь повышенного уровня МК с АГ. Более высокие уровни МК у данных лиц объясняются прямой корреляцией между количеством сывороточной МК и уровнем АД: F. N. Brand с соавторами (1985) в ходе анализа результатов Фрамингемского исследования пришли к выводу о наличии данной зависимости при уровнях МК от 3 до 10 мг/дл [33]. Так, в работе M. Heinig указывается на возможную роль ГУ в развитии первичной АГ, а H. F. Chu с соавторами (2000), в свою очередь, демонстрирует большую встречаемость АГ среди лиц с повышенным уровнем МК в популяции [34, 35]. При этом точный механизм влияния ГУ на развитие и прогрессирование ССЗ до конца не установлен: высказываются предположения о влиянии избыточных уровней МК на оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, сосудистое воспаление, инсулинорезистентность, а также развитие и прогрессирование нефропатии [36–38].

Высокая частота ГУ у пациентов с АГ и ее связь с развитием ССЗ делают ГУ потенциальной тера-

пептической мишенью для улучшения контроля АД. Так, в плацебо-контролируемом исследовании P. Higgins и соавторов (2014) ежедневное применение аллопуринола на протяжении 12 месяцев в дозе 300 мг показало свою эффективность в снижении центрального АД ($-6,6$ мм рт. ст., 95% ДИ $-13,0$ — $-0,3$; $p = 0,042$) и индекса аугментации ($-4,4\%$, 95% ДИ $-7,9$ — $-1,0$; $p = 0,013$) [39]. Аналогичные результаты влияния уратснижающей терапии для периферического АД были получены в перекрестном исследовании D. I. Feig с соавторами (2008) у пациентов с впервые выявленной АГ [40].

Важно, что современные рекомендации по диагностике и лечению АГ закрепляют за ГУ роль независимого фактора риска развития ССЗ и предписывают обязательную оценку уровня МК у всех пациентов с АГ [41].

Заключение

Таким образом, ГУ является относительно новым и весьма распространенным фактором сердечно-сосудистого риска, который требует дополнительного внимания у пациентов с АГ. С каждым годом накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что успешная коррекция нарушений обмена МК обладает способностью улучшать кардиоваскулярный прогноз даже у лиц с бессимптомной ГУ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о широкой распространенности ГУ среди жителей Нижегородского региона с АГ: почти каждый третий (29,3%) имел данное нарушение пуринового обмена. В модели множественной логистической регрессии ГУ оказалась признаком, обладавшим тесной корреляцией с АГ (ОШ 1,709, 95% ДИ 1,341–2,177, $p < 0,001$), наравне с такими традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, как мужской пол, возраст, избыточная масса тела и ожирение, нарушения липидного обмена. К сожалению, одномоментный характер исследования не позволил определить с направлением причинно-следственной связи между АГ и ассоциированной с ней ГУ. Проведение более полного анализа с включением большего числа факторов, стандартизацией сравниваемых групп и изучением уровней МК в динамике и в разных гендерно-возрастных когортах расширит наше понимание ассоциации МК и АГ в нашей популяции. Высокая частота ГУ, ее независимая корреляция с АГ и перспективы уратснижающей терапии в профилактике ССЗ определяют необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc*. 2013;310(9):959–68. doi:10.1001/jama.2013.184182
3. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383(9932):1912–1919. doi:10.1016/S0140-6736(14)60688-7
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 mm Hg, 1990–2015. *J Am Med Assoc*. 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043
5. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
6. 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
7. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(6):891–911. doi:10.1093/europace/eux091
8. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *J Am Med Assoc*. 2019;322(13):1294–1304. doi:10.1001/jama.2019
9. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1246–1254. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1658
10. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383(9932):1912–1919. doi:10.1016/S0140-6736(14)60688-7
11. Kosugi T, Nakagawa T, Kamath D, Johnson RJ. Uric acid and hypertension: an age-related relationship? *J Hum Hypertens*. 2009;23(2):75–76. doi:10.1038/jhh.2008.110
12. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–1821. doi:10.1056/NEJMra0800885
13. Gaubert M, Bardin T, Cohen-Solal A, Diévert F, Fauvel JP, Guieu R et al. Hyperuricemia and hypertension, coronary artery disease, kidney disease: from concept to practice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4066. doi:10.3390/ijms21114066

14. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):851–865. doi:10.1053/j.ajkd.2017.12.009
15. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010;33(4):920–922. doi:10.2337/dc09-1825
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
17. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011;10:183. doi:10.1186/1476-511X-10-183
18. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):69–84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011
19. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984–e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973
20. Hamzeh B, Pasdar Y, Mirzaei N, Faramani RS, Najafi F, Shakiba E et al. Visceral adiposity index and atherogenic index of plasma as useful predictors of risk of cardiovascular diseases: evidence from a cohort study in Iran. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):82. doi:10.1186/s12944-021-01505-w
21. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 1992;152(7):1490–500.
22. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345–1361. doi:10.1093/eurheartj/ehr112
23. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018;(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. In Russian].
24. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:430. Doi:10.3389/fimmu.2018.00430
25. Zhang W, Speiser JL, Ye F, Tsai MY, Cainzos-Achirica M, Nasir K et al. High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein(a): multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(11):1083–1094. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.016
26. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. 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 SV 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. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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
28. Novella S, Pérez-Cremades D, Mompeón A, Hermenegildo C. Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. *J Physiol.* 2019;597(19):4873–4886. doi:10.1113/JP278063
29. Yu J, Yi Q, Chen G, Hou L, Liu Q, Xu Y et al. The visceral adiposity index and risk of type 2 diabetes mellitus in China: a national cohort analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3507. doi:10.1002/dmrr.3507
30. Samson R, Ennezat PV, Le Jemtel TH, Oparil S. Cardiovascular disease risk reduction and body mass index. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(11):535–546. doi:10.1007/s11906-022-01213-5
31. Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2122–2135. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.059
32. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Akkerhuis KM, Kardys I, de Boer SP et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1497–503. doi:10.1016/j.amjcard.2014.08.013
33. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):11–18. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113972
34. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(12):1059–64. doi:10.3949/ccjm.73.12.1059
35. Chu NF, Wang DJ, Liou SH, Shieh SM. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(1):13–17. doi:10.1023/a:1007654507054
36. Battelli MG, Polito L, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):562–567. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.006
37. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2010;28(6):1234–1242.
38. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555(Pt3):589–606. doi:10.1113/jphysiol.2003.055913
39. Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomized controlled trial. *Heart.* 2014;100(14):1085–1092. doi:10.1136/heartjnl-2014-305683
40. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2008;300(8):924–932. doi:10.1001/jama.300.8.924
41. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная

гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

Информация об авторах

Боровкова Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7581-4138, e-mail: borovkov-nn@mail.ru;

Курашин Владимир Константинович — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3730-5831, e-mail: kurashin-vk@yandex.ru;

Токарева Анастасия Сергеевна — ассистент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0640-6848, e-mail: toktokareva@gmail.com;

Крисанова Кристина Игоревна — врач-кардиолог ГБУЗ НО «ЦГБ г. Арзамаса», ORCID: 0000-0003-4486-3900, e-mail: suvorova2121@mail.ru;

Савицкая Наталья Николаевна — главный врач ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики», e-mail: savickaya.natalya.nn@mail.ru;

Першина Надежда Константиновна — заместитель начальника отдела медицинской помощи взрослому населению, главный специалист-терапевт Министерства здравоохранения Нижегородской области, e-mail: official@zdrav.kreml.nnov.ru;

Макарова Екатерина Вадимовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К. Г. Никулина ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4394-0687, e-mail: e_makarova@mail.ru;

Некрасов Алексей Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3325-4405, e-mail: anekrassov@mail.ru;

Дюютова Марина Владиславовна — доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 50 Приокского района г. Нижнего Новгорода», e-mail: polka50@rambler.ru;

Зеляева Наталия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, e-mail: f.therapy@pimunn.ru;

Мажара Роман Александрович — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, e-mail: amra99@mail.ru.

Author information

Natalia Yu. Borovkova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Therapy and General Medical Practice named after V. G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0001-7581-4138, e-mail: borovkov-nn@mail.ru;

Vladimir K. Kurashin, MD, Post-Graduate Student, Department of Therapy and General Medical Practice named after V. G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0002-3730-5831, e-mail: kurashin-vk@yandex.ru;

Anastasia S. Tokareva, MD, Assistant, Department of Therapy and General Medical Practice named after V. G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0003-0640-6848, e-mail: toktokareva@gmail.com;

Kristina I. Krisanova, MD, Cardiologist, Central City Hospital of Arzamas, ORCID: 0000-0003-4486-3900, e-mail: suvorova2121@mail.ru;

Natalia N. Savitskaya, MD, Chief Physician, Nizhny Novgorod Regional Center for Public Health and Medical Prevention, e-mail: savickaya.natalya.nn@mail.ru;

Nadezhda K. Pershina, MD, Deputy Head, Department of Medical Care for Adults, Chief Specialist Therapist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, e-mail: official@zdrav.kreml.nnov.ru;

Ekaterina V. Makarova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Geriatrics named after K. G. Nikulin, Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0003-4394-0687, e-mail: e_makarova@mail.ru;

Alexey A. Nekrasov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0003-3325-4405, e-mail: anekrassov@mail.ru;

Marina V. Doyutova, MD, PhD, DSc, Chief Physician, City Out-Patient Clinic № 50 of Nizhny Novgorod, e-mail: polka50@rambler.ru;

Natalia V. Zelyaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty and Out-Patient Therapy, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: f.therapy@pimunn.ru;

Roman A. Mazhara, 6th Year Student, Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University, e-mail: amra99@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.121:616.12-008.331

Оценка метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (исследование трудоспособного населения крупного промышленного центра)

Л. И. Малинова, П. В. Долотовская, Н. В. Фурман,
С. Н. Толстов, В. А. Клочков, Т. П. Денисова
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Саратов, Россия

Контактная информация:
Малинова Лидия Игоревна,
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского» Минздрава
России,
ул. Большая Казачья, д. 112,
г. Саратов, Россия, 410012.
Тел.: 8 (8452) 27–33–70.
E-mail: malinova.li@staff.sgmu.ru

*Статья поступила в редакцию
29.12.22 и принята к печати 16.01.23.*

Резюме

Цель исследования — провести оценку метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (АГ) на основе обследования трудоспособного населения крупного промышленного центра. **Материалы и методы.** Проведено сплошное нерандомизированное кросс-секционное исследование, субъектом которого являлись работники двух средних предприятий производственно-коммерческой направленности ($n = 547$). Всем обследуемым проводилось формализованное врачебное анкетирование, направленное на выявление кардиоваскулярных факторов риска, симптомов и признаков сердечно-сосудистой патологии, определение уровня артериального давления (АД), сывороточных уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты. Рассчитывались величины 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий, общего сердечно-сосудистого риска, сосудистого возраста, а также метаболического бремени. **Результаты.** В сформированной выборке величина метаболического бремени варьировала от 0,00 (0,00; 28,57) % у обследованных с пониженным АД (не получающих антигипертензивную терапию) до 42,86 (42,86; 57,14) % у пациентов с АГ 3-й степени. Установлено наличие положительных связей между величиной метаболического бремени, уровнем систолического АД ($R = 0,432$; $p < 0,01$), диастолического АД ($R = 0,360$; $p < 0,01$), 10-летним риском фатальных сердечно-сосудистых событий ($R = 0,777$; $p < 0,01$) и общим сердечно-сосудистым риском ($R = 0,781$; $p < 0,01$). Пациенты с АГ, достигшие целевых значений АД, отличались от лиц с аналогичным уровнем АД более высокими значениями метаболического бремени ($p < 0,05$). **Заключение.** АГ ассоциирована с повышением метаболического бремени, независимо от достигнутого на фоне лечения уровня АД. Оценка метаболического бремени может быть полезна для выявления потенциально неблагоприятных фенотипов АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистое старение, метаболическое бремя, оценка кардиоваскулярного риска

Для цитирования: Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Толстов С. Н., Клочков В. А., Денисова Т. П. Оценка метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (исследование трудоспособного населения крупного промышленного центра). Артериальная гипертензия. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37

Estimation of metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (a study of the able-bodied population of a large industrial center)

L. I. Malinova, P. V. Dolotovskaya, N. V. Furman, S. N. Tolstov, V. A. Klochkov, T. P. Denisova
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Corresponding author:

Lidia I. Malinova,
V. I. Razumovsky Saratov State
Medical University,
112 Bolshaya Kazachya str., Saratov,
410012 Russia.
Phone: 8 (8452) 27–33–70.
E-mail: malinova.li@staff.sgm.ru

Received 29 December 2022;
accepted 16 January 2023.

Abstract

The objective of the study was to assess the metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (HTN) based on the results the able-bodied population study of a large industrial center. **Design and methods.** A continuous non-randomized cross-sectional study was performed, it included the employees of two medium-sized industrial and commercial enterprises (n = 547). All subjects underwent a formalized medical questionnaire aimed at identifying cardiovascular risk factors, symptoms and signs of cardiovascular pathology, measuring blood pressure (BP), serum levels of total cholesterol, high-density lipoproteins cholesterol, low-density lipoproteins cholesterol, triglycerides, glucose, creatinine and uric acid. Values for 10-year risk of fatal cardiovascular events, total cardiovascular risk, vascular age, and metabolic burden were calculated. **Results.** In the formed sample, the metabolic burden varied from 0.00 (0.00; 28.57) % in patients with low BP (without antihypertensive medication) to 42,86 (42,86; 57,14) % in patients with the 3rd degree HTN. Positive relationships were found between the magnitude of the metabolic burden, the level of systolic BP (R = 0,432; p < 0,01), diastolic BP (R = 0,360; p < 0,01), 10-year risk of fatal cardiovascular events (R = 0,777; p < 0,01) and total cardiovascular risk (R = 0,781; p < 0,01). Patients with HTN who achieved target BP differed from those with similar BP levels by higher metabolic burden values (p < 0,05). **Conclusions.** HTN is associated with an increase in metabolic burden, regardless of BP level achieved during treatment. Metabolic burden assessment may be useful in identifying potentially unfavorable HTN phenotypes.

Key words: hypertension, vascular ageing, metabolic burden, cardiovascular risk assessment

For citation: Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV, Tolstov SN, Klochkov VA, Denisova TP. Estimation of metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (a study of the able-bodied population of a large industrial center). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37

Введение

Оценка сердечно-сосудистого риска, наряду с определением уровня повышения артериального давления (АД), является важнейшим этапом определения индивидуального прогноза и тактики ведения пациента с артериальной гипертензией (АГ). В настоящее время понятие «сосудистый возраст» достаточно прочно вошло в практику врача-кардиолога, как хороший инструмент объективизации общего сердечно-сосудистого риска для пациента [1]. Действительно, для пациента гораздо понятнее звучит положение о том, что «ваши сосуды старше, чем ваш календарный возраст», нежели «риск развития сердечно-сосудистого заболевания у вас 5%». Однако применение привычных инструментов рискметрии (шкал SCORE) имеет ограничения. Так, отнесение пациента в категорию высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) может носить категориальный характер. Например, пациенты со «значимым повышением какого-либо фактора риска» (систолическое АД (САД) > 180 мм рт. ст.) или больные «сахарным диабетом без поражения органов-мишеней при его давности менее 10 лет» относятся к категории высокого ССР, а лица с «установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза на основании клинических данных или эквивалентных результатов визуализации» — к категории очень высокого ССР [2].

С другой стороны, известно, что биологический возраст индивидуума может подчас существенно различаться с паспортным, при этом процесс старения характеризуется так называемой гетеротопностью, то есть его скорость в различных органах и тканях разная [3, 4]. Таким образом, биологический возраст сосудистой системы индивидуума может различаться с его календарным возрастом. Причем эта разность, исходя из биологической сущности процесса старения, сохраняется независимо от наличия сердечно-сосудистого заболевания.

В 2013 году завершился один из наиболее дорогостоящих проектов (€ 15 907 409,60) в рамках Seventh frame work program — MARK-AGE, посвященный поиску биомаркеров старения человеческого организма. Проблема на сегодняшний день остается далекой от разрешения, но наряду с такими «сложными» маркерами, как степень повреждения (метилирования) ДНК и длина теломер, предложены и изучаются маркеры так называемых гликанового и метаболического возрастов [5–7]. При этом последние имеют определенное преимущество в отношении связи с рисками неблагоприятных исходов, включая сердечно-сосудистые события [7].

Однако при общем сходстве предпосылок, унифицированного подхода к определению и оценке

как метаболического, так и сосудистого возраста на текущий момент не существует. Своеобразной альтернативой этим понятиям можно считать «метаболическое бремя» — термин, широко используемый в биоинжиниринге, под которым, как правило, понимается совокупность (отношение, пропорция) энергетических и пластических компонентов, используемых клеткой для синтетических процессов и их регуляции, определяющая в конечном итоге функциональный статус клетки, совокупности клеток, тканей и так далее [8]. Клиническое осмысление «метаболического бремени», несомненно, не завершено: известны только единичные работы по проблеме [9, 10], практически не затрагивающие при этом АГ. Все вышеперечисленное обусловило цель данного исследования.

Цель исследования — провести оценку метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при АГ на основе обследования трудоспособного населения крупного промышленного центра.

Материалы и методы

Проводилось сплошное нерандомизированное кросс-секционное исследование, субъектом которого являлись работники двух средних предприятий производственно-коммерческой направленности (условия городской агломерации), не подвергавшиеся воздействию регламентированных факторов профессиональной вредности. Критерии не включения: отказ от участия в исследовании, критерии исключения отсутствовали.

Исследование включало в себя формализованное врачебное анкетирование, физикальное обследование и клинико-лабораторные, инструментальные исследования (рис. 1). Фиксировались медико-демографические данные участника исследования, клинические симптомы и признаки основных форм кардиоваскулярной патологии, а также результаты самооценки состояния здоровья (по 100-балльной системе). Все процедуры исследования были стандартизованы в соответствии с эпидемиологическими методами выявления основных хронических инфекционных заболеваний и факторов риска [11].

Физикальное обследование включало в себя определение уровня АД (трехкратное измерение на правой и левой руке) аускультативным методом, подсчет частоты сердечных сокращений и проведения антропометрических измерений (рост, масса тела, окружности талии и бедер). Для описания использовались классификации уровней АД и степеней АГ согласно действующим клиническим рекомендациям [12]. В случае выявления у обследуемого уровня систолического АД более и равного

Рисунок 1. Схема проведения исследования



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

140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более или равного 90 мм рт. ст., а также у пациентов, находящихся на медикаментозной антигипертензивной терапии минимум две недели до вовлечения в исследование, проводилось повторное измерение АД на втором визите (мода разницы времени от первого визита составила 2 дня).

При клинико-лабораторном исследовании в «централизованной» лаборатории определяли сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов,

холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Проводилась регистрация ЭКГ покоя в 12 отведениях с последующим кодированием по Миннесотскому коду.

Исходя из полученных данных, рассчитывали индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер. Скорость клубочковой фильтрации вычисляли согласно модифицированной формуле СКД-ЕРІ 2021 [13].

Всем участникам рассчитывали 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий и общий сердечно-сосудистый риск. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий рассчитывался с использованием модели выживаемости на основе функции Вейбулла

$$(F(x) = 1 - e^{-\left(\frac{x}{\beta}\right)^\alpha},$$

где β -форма распределения, α -масштаб, $x \geq 0$). Использовались коэффициенты, рассчитанные в проекте SCORE, для популяций с высоким сердечно-сосудистым риском [14, 15]. Общий сердечно-сосудистый риск рассчитывался как линейная функция от 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий [2, 14].

Исходя из индивидуального общего сердечно-сосудистого риска (у лиц со значимым повышением какого-либо фактора риска, наличия сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза и тому подобное отнесение к категории риска осуществлялось по наличию признака), каждому участнику определяли конкретный целевой уровень холестерина ЛПНП [2]. В качестве целевых уровней холестерина ЛПВП были приняты 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин соответственно [2]. Оценивалась величина отклонения (повышение/понижение) уровней холестерина ЛПНП и ЛПВП от целевых (%) на момент проведения исследования.

Для расчета сосудистого возраста использовали математический аппарат, изложенный в [16, 17]. Дополнительно оценивали разность между рассчитанным сосудистым и паспортным возрастами участника исследования (отрицательные значения — сосудистый возраст меньше паспортного и наоборот).

Для каждого участника исследования рассчитывался параметр метаболического бремени. Выбор параметров проводился в соответствии с известными маркерами гликемического и метаболического возраста [7], а также, ориентируясь на потенциальное масштабирование использования маркера, опираясь на перечень параметров базового скрининга пациентов с АГ. Исходя из существующей доказательной базы факторов сердечно-сосудистого риска, проводилось ранжирование характеристик гормонально-метаболического статуса участника исследования, как представлено в таблице 1. Для последующей математической и статистической обработки величину «метаболического бремени» для каждого участника исследования выражали в виде процента от максимально возможной суммы баллов и ее отношения к паспортному возрасту. В сформированной выборке валидизация параметра метаболического бремени проводилась относительно общего ССР, при этом пороговое значение расчетного ССР составило 5%, что соответствует высокому/очень высокому риску при категориальном определении.

Характеристика выборки исследования

Всего в исследовании приняли участие 547 человек в возрастном диапазоне от 21 года до 79 лет (51 (40; 58) лет), из них 142 участника (26,0%) были лица мужского пола, 405 (74,0%) — женского. Как среди мужчин, так и среди женщин преобладали представители профессий, склонных к гиподинамии: менеджеры, технологи, операционисты, инженеры, корректоры, редакторы и тому подобное. Лица, занимающиеся тяжелым неквалифицированным трудом (грузчики, катальщики, разнорабочие и тому подобное), были преимущественно муж-

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ

Параметр	Балльная оценка
Холестерин ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин, и 1,2 ммоль/л у женщин	1
Холестерин ЛПНП, превышающий индивидуальный целевой уровень в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском, не более 10%	1
Холестерин ЛПНП, превышающий индивидуальный целевой уровень в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском, 10–50%	2
Холестерин ЛПНП, превышающий индивидуальный целевой уровень в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском, более 50%	3
Тощаковый уровень глюкозы крови более 6,1 ммоль/л	1
Уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин	1
Отношение окружности талии к окружности бедер более 0,8 у женщин и 0,9 у мужчин	1
Максимальное количество баллов	7

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА СФОРМИРОВАННОЙ ВЫБОРКИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ,
ПРИНЯВШЕГО УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА МОМЕНТ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

Характеристика		Нормотензия	Повышенное АД	Уровень p
Возраст, годы		48 (34; 55)	55 (49; 62)	0,000
ИМТ, кг/м ²		26,12 (23,12; 29,32)	30,07 (26,78; 34,05)	0,000
ОТ/ОБ, у.е.		0,83 (0,77; 0,89)	0,88 (0,83; 0,94)	0,000
Пол	Мужской пол, %	20,6	35,4	0,087
	Женский пол, %	79,4	64,6	0,274
АО, %		34,2	55,2	0,044
Уровень АД	Пониженное АД, %	5,7	0,0	–
	Оптимальное АД, %	37,2	0,0	–
	Нормальное АД, %	36,4	0,0	–
	Повышенное нормальное АД, %	20,6	0,0	–
АГ, %		0,0	100,0	–
Степень АГ	АГ 1-я степень, %	0,0	61,6	–
	АГ 2-я степень, %	0,0	27,8	–
	АГ 3-я степень, %	0,0	10,6	–
Курение в настоящий момент, %		12,0	18,2	0,048
Инсульт в анамнезе, %		1,4	3,1	0,005
ИМ в анамнезе, %		1,2	6,1	0,003
Стенокардия напряжения, %		7,0	15,3	0,005
Нарушение сердечного ритма, %		19,4	26,2	0,008
СД, %		3,5	8,2	0,049

Примечание: АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет.

ского пола (36/142; 25,4%). Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 2. Распространенность АГ после анализа всей предоставленной медицинской документации и физикального обследования составила 49,9%. Из них целевой уровень АД на момент исследования был достигнут 28,6%. Наиболее частым режимом антигипертензивной терапии была монотерапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Пациентов с АГ, которым были рекомендованы только модификации образа жизни, в сформированной выборке не было.

Исследование проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» (ГОСТ Р52379–2005). Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета, все участники дали информированное добровольное согласие на участие в нем.

Методы статистической обработки

Индивидуальные данные обследуемого в виде качественных и количественных признаков олеплялись и регистрировались согласно протоколу исследования. Статистический анализ проводился с использованием пакетов SPSS; EXCEL Microsoft Office профессиональный плюс 2010, версия 14.0.6112.5000. При описании количественных признаков использовали медиану и поквартильный разброс (LQ, нижний квартиль; UQ, верхний квартиль). Для описания ранговых переменных использовались частоты.

«Достаточность» объема выборки исследования оценивалась исходя из мощности исследования (1-β) — 80% и уровня значимости (α) — 5%. Минимальная клинически значимая разность (d) была принята за 15% для основных биохимических параметров. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова–Смирнова. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием U-критерия Манна–Уитни (для 2 вы-

борок). Проводился однофакторный дисперсионный анализ Краскелла–Уоллиса, при необходимости с последующим попарным сравнением. Критический уровень значимости попарных сравнений (p^*) рассчитывался исходя из вероятности ошибки первого типа в 5% и количества сравнений. Корреляционный анализ с оценкой коэффициента ранговой корреляции осуществляли методом Спирмена. Для оценки качества бинарной классификации проводился ROC-анализ с оценкой индекса Джини и общего качества построенной модели (OMQ).

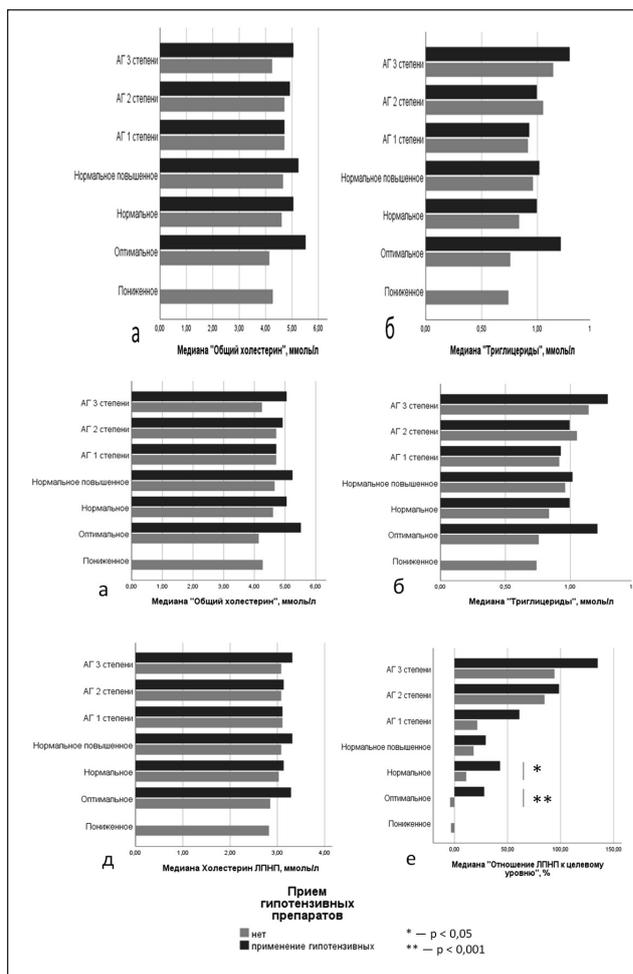
Результаты

Сформированная выборка данного исследования характеризовалась преобладанием лиц женского пола, что определялось сложившимися гендерными стереотипами: традиционно сотрудники бухгалтерии, кадрового, экономического и юридических отделов предприятий являются женщинами. Частота АГ в данном исследовании несущественно различалась с данными, полученными в общепопуляционных эпидемиологических исследованиях. Также сопоставимыми с результатами эпидемиологических исследований стала доля лиц с АГ, не принимающих никаких антигипертензивных лекарственных препаратов [18].

Сопоставление основных метаболических характеристик в зависимости от уровня достигнутого на момент исследования АД представлено в таблице 3. Нами не было выявлено существенных различий относительно уровней общего холестерина, холестерина ЛПВП, глюкозы, креатинина и, соответственно, скорости клубочковой фильтрации. Особый интерес вызвала подгруппа пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД (соответственно, оптимальное и нормальное АД на фоне приема антигипертензивной терапии): характеризовавшиеся более высокими по отношению к целевому уровню значениями холестерина ЛПНП и более низкими по отношению к целевому уровню значениями холестерина ЛПВП (рис. 2). Также прослеживалась тенденция к повышению уровней глюкозы и мочевой кислоты у пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД (рис. 3).

Сосудистый возраст, равно как и разница сосудистого и паспортного возраста, наряду с рассчитанными величинами метаболического бремени, обнаружили прямую сильную связь с уровнем АД среди обследованного населения трудоспособного возраста (табл. 4). Самооценка здоровья не различалась в изучаемых подгруппах сформированной выборки (табл. 4). При этом параметр метаболического бремени характеризовался резким (почти

Рисунок 2. Параметры липидного обмена у пациентов с различными достигнутыми уровнями артериального давления в зависимости от проведения антигипертензивной терапии



Примечание: а — общий холестерин; б — триглицериды; в — холестерин липопротеинов высокой плотности; г — отношение холестерина липопротеинов высокой плотности к индивидуальному целевому уровню; д — холестерин липопротеинов низкой плотности; е — отношение холестерина липопротеинов низкой плотности к индивидуальному целевому уровню; АГ — артериальная гипертензия; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

в два раза) скачком у пациентов с АГ. Важным фактом следует считать столь же выраженные различия величины метаболического бремени у пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа в сформированной выборке установлено наличие положительных связей между величиной метаболического бремени и уровнем САД ($R = 0,432$; $p < 0,01$), диастолического АД (ДАД) ($R = 0,360$; $p < 0,01$), сосудистым возрастом ($R = 0,764$; $p < 0,01$), 10-летним риском фатальных сердечно-сосудистых событий ($R = 0,777$; $p < 0,01$) и общим сердечно-сосудистым риском ($R = 0,781$; $p < 0,01$). При про-

Таблица 3

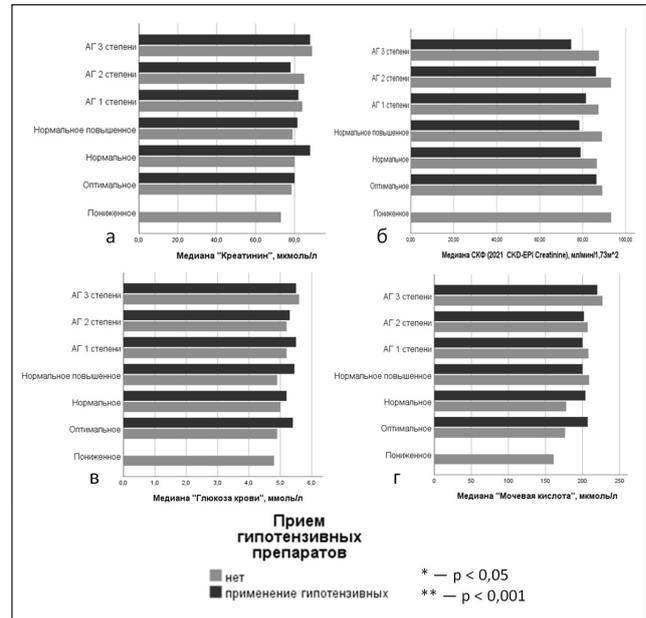
**СОПОСТАВЛЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТИГНУТОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В СФОРМИРОВАННОЙ ВЫБОРКЕ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ**

Параметр	Уровень АД и степень АГ								Критерий Крас-келла-Уоллиса, р	Результаты проверки статистических гипотез
	Пониженное АД (n = 20; код «1»)	Оптимальное АД (n = 130; код «2»)	Нормальное АД (n = 127; код «3»)	Нормальное повышенное АД (n = 72; код «4»)	АГ 1-й степени (n = 122; код «5»)	АГ 2-й степени (n = 55; код «6»)	АГ 3-й степени (n = 21; код «7»)			
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 (3,9; 4,9)	4,3 (3,6; 5,1)	4,6 (3,9; 5,3)	4,8 (4,1; 5,5)	4,7 (3,9; 5,1)	4,9 (3,9; 5,4)	4,7 (3,9; 5,6)	0,019	2 vs 4;	
Триглицериды, ммоль/л	0,75 (0,70; 0,86)	0,77 (0,69; 1,12)	0,86 (0,76; 1,11)	0,99 (0,78; 1,27)	0,92 (0,77; 1,18)	1,02 (0,76; 1,46)	1,20 (0,99; 1,43)	<0,001	1 vs 7; 2 vs 7;	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,35 (1,24; 1,42)	1,31 (1,22; 1,45)	1,27 (1,20; 1,35)	1,27 (1,19; 1,35)	1,26 (1,19; 1,35)	1,30 (1,22; 1,35)	1,20 (1,19; 1,33)	0,004	2 vs 5;	
Отношение ЛПВП к целевому уровню, %	16,55 (3,60; 24,32)	12,23 (3,60; 27,34)	5,76 (1,44; 18,71)	10,08 (1,44; 24,32)	7,92 (1,44; 21,73)	16,55 (5,76; 29,50)	10,72 (1,44; 19,14)	0,244	–	
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,87 (2,59; 3,16)	2,87 (2,59; 3,15)	3,08 (2,86; 3,22)	3,11 (2,87; 3,37)	3,11 (3,00; 3,37)	3,11 (2,87; 3,68)	3,29 (2,98; 3,37)	<0,001	2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7;	
Отношение ЛПНП к целевому уровню, %	-3,31 (-12,80; 10,57)	1,01 (-13,67; 20,70)	16,55 (-0,38; 66,41)	20,53 (1,01; 72,67)	30,50 (16,55; 110,90)	97,95 (20,04; 118,30)	104,43 (29,50; 136,80)	<0,001	1 vs 5, 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 7	
Глюкоза крови, ммоль/л	4,9 (4,4; 5,5)	5,0 (4,5; 5,6)	5,0 (4,6; 5,7)	5,0 (4,7; 5,8)	5,3 (4,8; 5,8)	5,3 (4,7; 5,7)	5,5 (4,7; 6,2)	0,020	2 vs 6	
Креатинин, мкмоль/л	74,0 (67,0; 85,0)	78,5 (72,0; 84,5)	82,5 (74,0; 92,0)	79,0 (75,0; 86,0)	82,0 (75,0; 92,0)	84,0 (73,0; 96,0)	88,0 (79,5; 92,5)	0,001	1 vs 7;	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	94,02 (74,48; 116,68)	90,16 (78,63; 102,38)	83,29 (69,10; 96,54)	85,18 (74,74; 95,39)	84,56 (71,94; 97,42)	89,50 (76,44; 100,41)	83,39 (73,72; 96,16)	0,008	2 vs 5;	

Параметр	Уровень АД и степень АГ								Результаты проверки статистических гипотез	
	Пониженное АД (n = 20; код «1»)	Оптимальное АД (n = 130; код «2»)	Нормальное АД (n = 127; код «3»)	Нормальное повышенное АД (n = 72; код «4»)	АГ 1-й степени (n = 122; код «5»)	АГ 2-й степени (n = 55; код «6»)	АГ 3-й степени (n = 21; код «7»)	Критерий Краскелла-Уоллиса, p	Попарные сравнения (p < 0,002)	
Мочевая кислота, мкмоль/л	165 (139; 180)	180 (159; 207)	185 (158; 219)	207 (182; 247)	200 (178; 251)	202 (177; 230)	222 (192; 271)	< 0,001	1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 6; 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 7;	

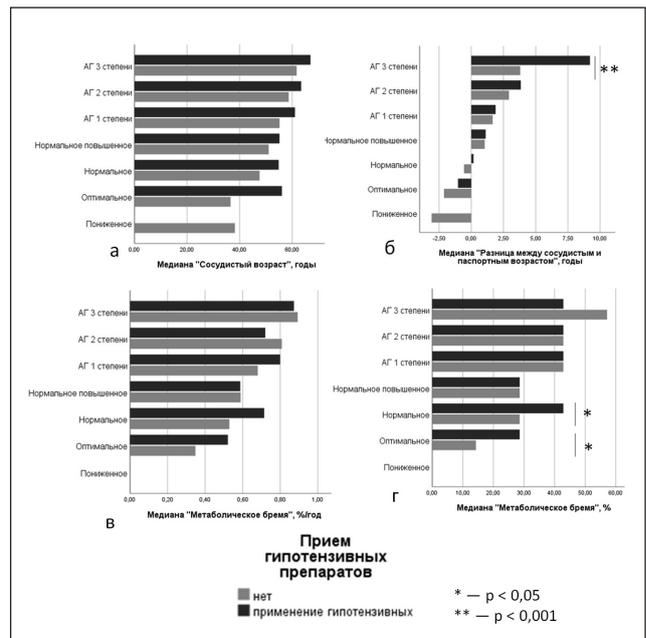
Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 3. Метаболические параметры у пациентов с различными достигнутыми уровнями артериального давления в зависимости от проведения антигипертензивной терапии



Примечание: а — креатинин, б — скорость клубочковой фильтрации; в — глюкоза; г — мочевая кислота; АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 4. Сопоставление сосудистого возраста, разницы между сосудистым и паспортным возрастом и метаболического бремени у пациентов с различными достигнутыми уровнями артериального давления в зависимости от проведения антигипертензивной терапии



Примечание: а — сосудистый возраст; б — разница между сосудистым и паспортным возрастом; в — метаболическое бремя, -%/год; г — метаболическое бремя, %; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 4

**МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ БРЕМЯ, СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ И САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТИГНУТОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В СФОРМИРОВАННОЙ ВЫБОРКЕ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ**

Параметр	Уровень АД и степень АГ							Результаты проверки статистических гипотез	
	Пониженное АД (n = 20; код «1»)	Оптимальное АД (n = 130; код «2»)	Нормальное АД (n = 127; код «3»)	Нормальное АД повышенное АД (n = 72; код «4»)	АГ 1-й степени (n = 122; код «5»)	АГ 2-й степени (n = 55; код «6»)	АГ 3-й степени (n = 21; код «7»)	Критерий Краскелла-Уолиса, p	Попарные сравнения (p < 0,002)
Метаболическое бремя, %/год	0,00 (0,00; 0,58)	0,38 (0,00; 0,78)	0,57 (0,34; 0,88)	0,59 (0,34; 0,81)	0,75 (0,53; 0,97)	0,79 (0,61; 0,97)	0,89 (0,77; 1,10)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 7
Метаболическое бремя, %	0,00 (0,00; 28,57)	14,29 (0,00; 28,57)	28,57 (14,29; 42,86)	28,57 (14,29; 42,86)	42,86 (28,57; 57,14)	42,86 (14,29; 57,14)	42,86 (42,86; 57,14)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 6; 3 vs 7
Сосудистый возраст, годы	36,72 (23,08; 48,00)	38,34 (25,97; 51,83)	49,81 (42,94; 56,64)	53,25 (45,95; 59,37)	56,29 (50,14; 63,26)	60,20 (54,14; 66,13)	65,33 (57,28; 72,74)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 6; 4 vs 7; 5 vs 7;
Разница между сосудистым и паспортным возрастом, годы	-2,47 (-4,24; -0,66)	-2,05 (-3,54; -0,18)	-0,24 (-1,62; 1,57)	1,04 (-0,40; 2,54)	1,84 (0,26; 3,49)	3,49 (1,04; 5,70)	6,28 (2,24; 13,39)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 6
Самооценка здоровья, у. е.	80 (70; 85)	78 (60; 85)	70 (65; 80)	75 (60; 80)	70 (60; 80)	70 (70; 80)	60 (50; 80)	0,096	Нет

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

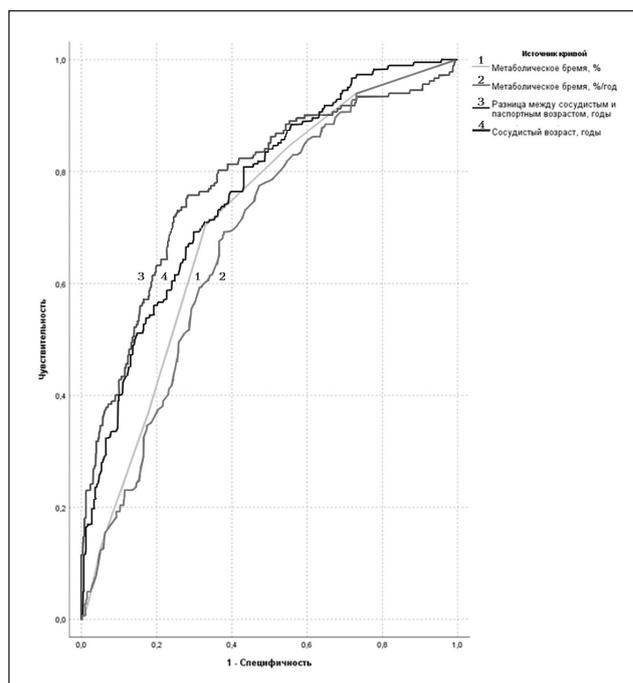
ведении ROC-анализа в сформированной выборке установлена хорошая оценка метаболического бремени как классификатора относительно общего ССР (низкий и умеренный vs высокий и очень высокий): площадь под кривой AUC (от англ. Area under curve) составила 0,844 (асимптотический 95% доверительный интервал 0,807; 0,882; метаболическое бремя, %) при уровне значимости $< 0,001$. Индекс Джинни при этом был равен 0,689, а ОМҚ — 0,81. Для величины метаболического бремени в 7,14% чувствительность составила 0,953, а «1-специфичность» — 0,720; более высокие значения (21,42%) сопровождалось незначительным снижением чувствительности (0,895), но более весомым снижением «1-специфичность» (0,511).

В рамках решения вопроса о наличии связей между рассчитанными параметрами сосудистого возраста, его разности с паспортным, метаболическим бременем и АГ мы использовали частный случай — бинарную классификацию. Результаты оценки перечисленных выше классификаторов представлены в таблице 5, ROC кривые — на рисунке 5. Как видно из представленных данных, все оцениваемые параметры характеризуются вполне удовлетворительным качеством классификаторов (ОМҚ $> 0,5$). Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности выявлено относительно разности между сосудистым и паспортным возрастом, однако параметр метаболического бремени не существенно ему уступает.

Обсуждение

Тесная взаимосвязь процессов старения, в том числе и преждевременного, патогенетических путей АГ и гормонально-метаболических сдвигов к настоящему времени не нуждается в подтверждении. В достаточно многочисленных исследованиях среди клинически здорового взрослого населения было продемонстрировано существование некоторой доли

Рисунок 5. ROC-кривые сравнения сосудистого возраста, разницы между сосудистым и паспортным возрастом и метаболического бремени



лиц, у которых сосуды по ряду признаков, например, степень эндотелиальной дисфункции и жесткость сосудистой стенки, соответствуют средневозрастной норме пожилых. Для этой же категории было описано повышение риска развития АГ и ишемической болезни сердца. Наиболее часто употребляемым термином для описания таких индивидуумов стал «синдром раннего сосудистого старения» (early vascular ageing, EVA) [19, 20]. Однако доказано и существование лиц, у которых сосудистая система «моложе» паспортного возраста, — так называемое здоровое или супернормальное сосудистое старение (Healthy или Super Normal Vascular Aging, HVA/SUPERNOVA) [20]. У этой категории населения предполагается отсроченное развитие сердечно-сосудистых, а так-

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ КЛАССИФИКАТОРОВ (СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА, РАЗНИЦЫ МЕЖДУ СОСУДИСТЫМ И ПАСПОРТНЫМ ВОЗРАСТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ)

Переменные результата проверки	Индекс Джини	Статистика Колмогорова–Смирнова		Качество модели (ОМҚ)	Площадь под ROC кривой
		Максимум	Отсечение		
Сосудистый возраст, годы	0,523	0,394	53,7784	0,72	0,761*
Разница между сосудистым и паспортным возрастом, годы	0,555	0,476	0,9814	0,73	0,777*
Метаболическое бремя, %	0,418	0,374	35,7143	0,66	0,709*

Примечание: * — асимптотическая значимость $p < 0,0001$, нулевая гипотеза: площадь под ROC-кривой — 0,5. Среднеквадратичная ошибка разности площади под кривой AUC (от англ. Area under curve) — 0,2 для всех пар сравнений.

же нейродегенеративных заболеваний [21]. Таким образом, фенотипирование сосудистого старения представляется многообещающим инструментом индивидуализации лечебного подхода при АГ.

Несмотря на продолжающуюся дискуссию относительно критериев диагностики синдрома раннего сосудистого старения, его ассоциация с величиной АД и суточным профилем послужила основанием разработки диагностических маркеров. В исследовании Mariana P. de Souza и соавторов (2022), в частности, на сравнительно большой выборке молодого возраста (1775 лиц) валидизированы уровни АД для диагностики EVA [22]. В нашем исследовании сила корреляций метаболического бремени и сосудистого возраста была одной из наиболее сильных, и, несмотря на всю дискуссионность расчетного сосудистого возраста, данный факт подкрепляет концепцию гликанового и метаболического возрастов. В целом используемый в этом исследовании термин «метаболического бремени» представляется нам патогенетически оправданным для использования в клинической практике, так как определяет усугубление функциональных и структурных нарушений, ассоциированных с выраженностью воздействия метаболического фактора: гипергликемии, дислипидемии, гиперурикемии, дисадипокинемии (проявление и следствие абдоминального варианта ожирения).

Одним из самых интересных результатов проведенного исследования стало на первый взгляд нелогичное повышение уровня метаболического бремени у пациентов с АГ, достигших на медикаментозной терапии целевого уровня АД. Однако среди пациентов с сохраняющейся АГ мы видим незначительные колебания медианы параметра. В сформированной выборке с ростом степени АГ преимущественно происходит уменьшение степени дисперсии признака. Иначе говоря, чрезвычайно сильным фактором является собственно наличие АГ. В качестве продолжения дискуссии можно обратиться к исследованию M. Grunewald и соавторов (2021), установившему, в частности, что потеря функции фактора роста эндотелия сосуда (VEGF) путем условной индукции трансгенной растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1) в эндотелиальных клетках ускоряет развитие неблагоприятных фенотипов старения. Это позволило авторам высказать предположение, что функциональная недостаточность VEGF сигнальных путей является центральным звеном старения всех органов и тканей [23]. С другой стороны, именно VEGF (форма B) снижает уровень холестерина в клеточных мембранах до снижения поглощения глюкозы и увеличения поглощения жирных кислот, а снижение уровня холестерина в мембране приво-

дит к снижению поглощения глюкозы эндотелием, зависящего от переносчика глюкозы 1 (GLUT1) [24]. Таким образом, мы легко можем себе представить этот фенотип преждевременного старения, благодаря которому снижение АД до целевых значений не сопровождается метаболической «оптимизацией», дальнейшее детальное изучение которого представляет несомненный интерес.

Несомненно, огромный интерес в свете проводимого исследования представляет длительность экспозиции патологического фактора из числа включенных для определения метаболического бремени. Ввиду неполного соблюдения протокола ежегодной диспансеризации обследованного контингента трудящихся, а также особенностей отношения к собственному здоровью, в данном проекте получить сколь-либо валидные данные по длительности гипергликемии, дислипидемии и гиперурикемии не представилось возможным. До известной степени субституту временной нагрузки стало определение отношения метаболического бремени к возрасту обследованного, но это не позволило существенно улучшить результаты.

С практической точки зрения важным является тот факт, что рассматриваемые в отдельности изученные метаболические параметры, входящие в спектр рутинного биохимического скрининга, не имеют столь яркой ассоциации ни со степенью повышения АД, ни с результатами стандартных методов рискометрии у пациентов с АГ. Простой для определения параметр метаболического бремени является более подходящим кандидатом на роль «красного флага». Полученные в данном исследовании данные представляются нам достаточно перспективными в отношении клинического использования оценки метаболического бремени у пациентов с АГ для выявления потенциально неблагоприятных фенотипов и, возможно, персонализации комплекса терапевтических воздействий. Однако с учетом лимитирующих факторов, заключающихся прежде всего в характеристиках выборки исследования (преобладание женщин, только городские жители, уровень дохода и тому подобное), требуется проведение дальнейших исследований.

Заключение

В сформированной выборке трудоспособных лиц выявлена сильная прямая зависимость сосудистого возраста и метаболического бремени от величины АД. АГ ассоциирована с повышением метаболического бремени, независимо от достигнутого на фоне лечения уровня АД. Оценка метаболического бремени может быть полезна для выявления потенциально неблагоприятных фенотипов АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160–71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171 [Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava Zh D. The concept of vascular age: a new tool for assessing cardiovascular risk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):160–171. In Russian].
2. 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. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Epub 2019/09/11. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Плакуев А. Н., Юрьева М. Ю., Юрьев Ю. Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. *Экология человека*. 2011(4):17–25 [Plakuev AN, Yuryeva MJ, Yuryev YuYu. Modern concepts of aging and assessment of human biological age. *Human Ecology*. 2011(4):17–25. In Russian].
4. Самородская И. В., Старинская М. А. Биологический возраст и скорость старения как фактор развития неинфекционных заболеваний и смертности. *Профилактическая медицина*. 2016;19(5):41–46. doi:10.17116/profmed201619541-46 [Samorodskaya IV, Starinskaya MA. Biological age and aging rate as a factor in the development of non-communicable diseases and mortality. *Prev Med*. 2016;19(5):41–6. In Russian].
5. Deelen J, van den Akker EB, Trompet S, van Heemst D, Mooijaart SP, Slagboom PE et al. Employing biomarkers of healthy ageing for leveraging genetic studies into human longevity. *Exp Gerontol*. 2016;82:166–174. Epub 2016/07/05. doi:10.1016/j.exger.2016.06.013
6. Burkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hooijmakers JH et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015;151:2–12. Epub 2015/03/31. doi:10.1016/j.mad.2015.03.006
7. Jylhava J, Pedersen NL, Hagg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017;21:29–36. Epub 2017/04/12. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046
8. Wu G, Yan Q, Jones JA, Tang YJ, Fong SS, Koffas MAG. Metabolic burden: cornerstones in synthetic biology and metabolic engineering applications. *Trends Biotechnol*. 2016;34(8):652–64. doi:10.1016/j.tibtech.2016.02.010
9. Samaras K, Crawford J, Lutgers HL, Campbell LV, Baune BT, Lux O et al. Metabolic burden and disease and mortality risk associated with impaired fasting glucose in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(7):1435–1442. doi:10.1111/jgs.13482
10. Jean-Louis G, Turner AD, Jin P, Liu M, Boutin-Foster C, McFarlane SI et al. Increased metabolic burden among blacks: a putative mechanism for disparate COVID-19 outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3471–3479. doi:10.2147/DMSO.S267952
11. Калинина А. М., Шальнова С. А., Гамбарян М. Г., Егнян Р. А., Муромцева Г. А., Бочкарева Е. В. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Под ред. Бойцова С. А. Москва; 2015. 96 с. [Kalinina AM, Shalnova SA, Gambaryan MG, Eganyan RA, Muromtseva GA, Bochkareva EV et al. Epidemiological methods for identifying major chronic non-communicable diseases and risk factors during mass surveys of the population. Ed. Boytsov SA. Moscow; 2015. 96 p. In Russian].
12. 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].
13. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, Straseski JA, Wilhelms KW, Yu HE et al. National kidney foundation laboratory engagement working group recommendations for implementing the CKD-EPI 2021 race-free equations for estimated glomerular filtration rate: practical guidance for clinical laboratories. *Clin Chem*. 2022;68(4):511–520. doi:10.1093/clinchem/hvab278
14. Group Sw, collaboration ESCCr. SCORE 2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309
15. Group SOw, collaboration ESCCr. SCORE 2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455–2467. doi:10.1093/eurheartj/ehab312
16. Cuende JI. Vascular age, RR, ALLY, RALLY and vascular speed, based on SCORE: relations between new concepts of cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(5):399–400. doi:10.1016/j.rec.2017.02.043
17. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2351–2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205
18. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 годов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13 [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, Kapustina AV et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring in 2003–2010. *Cardiovasc Ther Prev*. 2011;10(1):9–13. In Russian].
19. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):8–15. doi:10.2174/1573402113666170413094319
20. Nilsson PM. Early vascular aging in hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:6. Epub 2020/03/03. doi:10.3389/fcvm.2020.00006
21. Bruno RM, Nilsson PM, Engstrom G, Wadstrom BN, Empana JP, Boutouyrie P et al. Early and supernormal vascular aging: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. *Hypertension*. 2020;76(5):1616–1624. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971
22. de Souza MP, Lopes PC, Bazo G, Rocha PRH, Lorencini DA, Bettiol H et al. Hypertension defined by the 2017 ACC/AHA guideline is more accurate than 2018 ESC/ESH for detecting early vascular aging in young adults. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(6):e28841. doi:10.1097/MD.00000000000028841
23. Grunewald M, Kumar S, Sharife H, Volinsky E, Gileles-Hillel A, Licht T et al. Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span. *Science*. 2021;373(6554):eabc8479. doi:10.1126/science.abc8479
24. Moessinger C, Nilsson I, Muhl L, Zeitelhofer M, Heller Sahlgren B et al. VEGF-B signaling impairs endothelial glucose transcytosis by decreasing membrane cholesterol content. *EMBO Rep*. 2020;21(7):e49343. doi:10.15252/embr.201949343

Информация об авторах

Малинова Лидия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0951-9314;

Долотовская Полина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7515-1722;

Фурман Николай Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5686-6431;

Толстов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4546-9449;

Клочков Виктор Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела реабилитации НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7076-4610;

Денисова Татьяна Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4931-0969.

Author information

Lidiya I. Malinova, MD, PhD, DSc, Professor, Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-0951-9314;

Polina V. Dolotovskaya, MD, PhD, Assistant Professor, Pharmacology Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-7515-1722;

Nikolay V. Furman, MD, PhD, Assistant, the Department of Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-5686-6431;

Sergey N. Tolstov, Doctor of Medical Science, Professor, Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-4546-9449;

Victor A. Klochkov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Rehabilitation Department, Scientific Research Institute of cardiology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0001-7076-4610;

Tatyana P. Denisova, MD, PhD, DSc, Professor, Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0003-4931-0969.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.334-056.22

Возможности нового показателя START в оценке сосудистой жесткости у здоровых лиц

А. Н. Сумин¹, А. В. Щеглова¹, И. Б. Бахолдин²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики имени М. В. Келдыша Российской академии наук», Москва, Россия

Контактная информация:

Сумин Алексей Николаевич,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бул., д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.
E-mail: an_sumin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
14.09.22 и принята к печати 19.09.22.

Резюме

Цель исследования — изучить возможность использования нового индекса артериальной жесткости START у здоровых лиц разного возраста. **Материалы и методы.** В исследование были включены данные здоровых лиц без каких-либо заболеваний в анамнезе ($n = 190$), 121 мужчина и 69 женщин в возрасте 25–64 лет. Всем обследуемым проводили оценку артериальной жесткости на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). В качестве дополнительного параметра ретроспективно был проанализирован новый отечественный индекс жесткости START. **Результаты.** Средний возраст участников составил $37,0 \pm 8,1$ года, 63,7% мужчин. Медиана индекса CAVI составила справа — 6,6, слева — 6,7. Медиана индекса START 5,02 справа, 5,3 слева. Выявлена сильная взаимосвязь показателей CAVI и START ($r = 0,829$, $p < 0,001$). Установлена связь возраста с индексами CAVI и START (CAVI $r = 0,469$, $p < 0,001$, START $r = 0,49$, $p < 0,001$). Выявлена связь показателей жесткости сосудистой стенки со стажем курения (CAVI $r = 0,458$, $p < 0,001$, START $r = 0,466$, $p < 0,001$), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (CAVI $r = -0,265$, $p < 0,001$, START $r = -0,282$, $p < 0,001$). Установлены гендерные особенности связи жесткости сосудистой стенки и уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (у женщин CAVI $r = 0,241$, $p = 0,048$; START $r = 0,358$, $p = 0,003$) и индекса массы тела (ИМТ) (у женщин CAVI $r = 0,411$, $p = 0,027$, START $r = 0,374$, $p = 0,046$). **Заключение.** При обследовании здоровых лиц показана высокая корреляция нового индекса START с индексом CAVI как в целом по всей выборке, так и у мужчин, и у женщин по отдельности. Индекс START статистически значимо коррелировал с возрастом, стажем курения и СКФ среди всех обследованных, а также с ЛПВП и ИМТ у женщин.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, артериальная жесткость, индекс артериальной жесткости START

Для цитирования: Сумин А. Н., Щеглова А. В., Бахолдин И. Б. Возможности нового показателя START в оценке сосудистой жесткости у здоровых лиц. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):38–50. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-38-50

The possibilities of the new START indicator in the assessment of vascular stiffness in healthy individuals

A. N. Sumin¹, A. V. Shcheglova¹, I. B. Bakholdin²

¹ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Federal Research Center Institute of Applied Mathematics named after M. V. Keldysh of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author:

Aleksey N. Sumin,
Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnovy blvd., Kemerovo,
650002 Russia.
E-mail: an_sumin@mail.ru

Received 14 September 2022;
accepted 19 September 2022.

Abstract

Objective. To study the possibility of using the new arterial stiffness index START in healthy individuals of different ages. **Design and methods.** The study included data from healthy individuals without any medical history ($n = 190$), 121 men and 69 women aged 25–64 years. Arterial stiffness was assessed for all subjects on the VaSera VS-1000 device (Fukuda Denshi, Japan). As an additional parameter, the new domestic stiffness index START was analyzed retrospectively. **Results.** The average age of the participants was $37,0 \pm 8,1$ years, 63,7% men. The median of the CAVI index was 6,6 on the right, 6,7 on the left. The median of the START index was 5,02 on the right, 5,3 on the left. A strong correlation between CAVI and START indicators was found ($r = 0,829$, $p < 0,001$). The relationship of age with the CAVI and START indices was established (CAVI $r = 0,469$, $p < 0,001$, START $r = 0,49$, $p < 0,001$). The dependence of vascular wall stiffness indicators on smoking experience (CAVI $r = 0,458$, $p < 0,001$, START $r = 0,466$, $p < 0,001$), glomerular filtration rate (GFR) (CAVI $r = -0,265$, $p < 0,001$, START $r = -0,282$, $p < 0,001$) was found. The gender features of the dependence of vascular wall stiffness on the level of high-density lipoproteins (HDL) (in women, CAVI $r = 0,241$, $p = 0,048$; START $r = 0,358$, $p = 0,003$) and body mass index (BMI) (in women, CAVI $r = 0,411$, $p = 0,027$, START $r = 0,374$, $p = 0,046$). **Conclusions.** When examining healthy individuals, a high correlation of the new START index with the CAVI index was shown both in the whole sample and in men and women separately. The START index had a statistically significant correlation with age, smoking experience and GFR among all surveyed, as well as with HDL and BMI in women.

Key words: cardio-ankle vascular index, arterial stiffness, arterial stiffness index START

For citation: Sumin AN, Shcheglova AV, Bakholdin IB. The possibilities of the new START indicator in the assessment of vascular stiffness in healthy individuals. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(1):38–50. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-38-50

Введение

Оценка риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является обязательным компонентом профилактических программ. Среди многих инструментов такой оценки крайне полезным оказывается изучение состояния сосудистой стенки, сосудистая жесткость является суррогатным маркером, отражающим кар-

диоваскулярный риск [1]. Наиболее популярными неинвазивными маркерами сосудистой жесткости являются скорость пульсовой волны, оцениваемая на каротидно-фemorальном участке (carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV) [2], и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI) [3]. Как отмечалось в недавнем обзоре [4], хотя показатель cfPWV является «золотым стан-

дартом» оценки артериальной жесткости, однако он имеет существенные ограничения (определенные технические сложности в его оценке, зависимость от оператора, отсутствие стандартизации, зависимость от уровня артериального давления (АД)), препятствующие его широкому использованию в повседневной клинической практике. Поэтому на основе предложенного ранее индекса жесткости β (он отражает артериальную жесткость местного артериального сегмента, на него не влияет АД во время измерения) был разработан индекс CAVI, отражающий жесткость артериального дерева от начала аорты до лодыжки [3]. Однако известные полезные свойства данного индекса [5] нивелируются тем, что его можно оценить только с помощью определенного аппарата (а именно, семейство приборов VaSera), который малодоступен в российских условиях (из-за высокой стоимости). Этот прибор широко применяется в азиатских странах (прежде всего в Японии), и практически нет исследований с его использованием в Европе, не говоря уже об его применении в реальной клинической практике. При решении данной проблемы можно использовать различные подходы. Во-первых, можно попытаться разработать и внедрить другие приборы, способные оценивать CAVI. Так, по этому пути пошла группа разработчиков из Испании: они в настоящее время валидируют новый осциллометрический аппарат (VOPITB) для оценки CAVI [6]. Другой путь избрали отечественные ученые — попытаться разработать некий новый показатель артериальной жесткости, который соединял бы преимущества известных маркеров (cfPWV и CAVI), но был бы лишен их недостатков. То есть возможным идеальным решением была бы разработка прибора, способного измерять cfPWV по классической методике, а влияющее на данный показатель АД нивелировать с помощью некоего аналога CAVI [7]. И такой аналог уже разработан, полученный параметр жесткости (названный авторами Stelari START), в отличие от классического параметра жесткости β , рассчитывается на основе других физических принципов. В формуле расчета используются закон сохранения массы и импульса, стандартный метод вывода условий на разрыве, где фронт пульсовой волны моделируется как разрыв, а также учитываются нелинейные эффекты, влияющие на скорость волн при большой их амплитуде [8]. Сравнительный анализ показал достаточно высокую корреляцию между индексами START и β , а также определенное отклонение обоих индексов от CAVI (начиная с уровня CAVI около 8,9) [8]. Авторы данной статьи отмечают, что возникает необходимость осуществить ретроспективные исследования с пересмотром результатов

предшествующих исследований, но с учетом нового параметра. Это послужило основанием для проведения настоящего **исследования**, целью которого было изучить возможность использования нового индекса артериальной жесткости START у здоровых лиц разного возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены данные здоровых лиц без каких-либо заболеваний в анамнезе ($n = 190$), 121 мужчина и 69 женщин. Эти лица были обследованы в рамках исследования ЭССЕ (с марта по октябрь 2013 года), была привлечена случайная популяционная выборка взрослого населения Кемеровской области в возрасте 25–64 лет. Подробная характеристика изученной когорты пациентов представлена ранее [9]. Всем обследуемым, помимо стандартного набора показателей, проводили оценку артериальной жесткости на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Во время исследования обследуемому на конечности накладывались 4 манжеты для измерения АД, на запястьях крепились ЭКГ-электроды, во второе межреберье слева от грудины — микрофон для регистрации фонокардиографии. Предлагаемый японскими авторами метод объемной сфигмографии с использованием аппарата VaSera VS-1000 дает возможность автоматически получить значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД) на 4 конечностях, показатели лодыжечно-плечевого индекса и CAVI справа и слева. В качестве дополнительного параметра ретроспективно (на основе добавления результатов расчета индекса в массив архивных данных исследований на VaSera VS-1000) был проанализирован новый отечественный индекс жесткости START. Однако при расчете индекса жесткости START учтены недостатки методов классического индекса жесткости β и основанного на нем индекса CAVI [8].

Для расчета индекса START использовали следующие показатели из стандартного отчета прибора VaSeraVS-1000: L , tb , tba , P_s и P_d . Индекс START рассчитывали по следующей формуле:

$$START = \frac{-\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U) + \sqrt{\left[\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U)\right]^2 - v_s(v_s - U)\ln^2\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(1 - \alpha)}}{(1 - \alpha)v_s}$$

где V_s — максимальная систолическая скорость кровотока; V_d — конечная диастолическая скорость кровотока; отношение V_d к V_s ; U — скорость разрыва, совпадающая с измеренной ранее скоростью пульсовой волны PWV; P_s — систолическое давление; P_d — диастолическое давление [8].

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ

STATISTICA 10.0. Для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей (Me [LQ; UQ]). При сравнении показателей САVI и START (в общей выборке, отдельно у мужчин и женщин) в различных возрастных группах был использован критерий Краскелла–Уоллеса с последующей оценкой межгрупповых различий с помощью теста Манна–Уитни. Для оценки корреляционных отношений индексов САVI и START (в общей выборке, отдельно у мужчин и женщин) с факторами риска использовали коэффициент корреляции Спирмена. Дополнительно проведен регрессионный анализ с учетом пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ), САД, ДАД и ПАД для индексов САVI и START.

Результаты

Характеристика обследуемого контингента представлена в таблице 1. Средний возраст участников составил $37,0 \pm 8,1$ года. В группе здоровых лиц преобладали мужчины — 63,7%. Количество курильщиков составило 40%. По социально-экономическим показателям работающие составили большую часть здоровых людей (78,4%) с уровнем образования «среднее и выше» — 79,5%. Лабораторные показатели в здоровой группе не имели отклонений от нормативных значений.

Показатели объемной сфигмографии (табл. 2) у здоровых лиц находились в пределах допустимой нормы. Отмечена склонность к более высоким показателям АД на правой руке. При этом медиана индекса САVI была справа 6,6, слева — 6,7. Медиана индекса START 5,02 справа, 5,3 слева.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатель	n = 190
Возраст, годы (Me [LQ; UQ])	37,0 (29,0; 48,0)
Пол, м/ж (n, %)	121 (63,7) / 69 (36,3)
Масса тела, кг (Me [LQ; UQ])	77,6 (66,4; 88,3)
Рост, см (Me [LQ; UQ])	172,0 (165,0; 178,0)
ОТ, см (Me [LQ; UQ])	90,0 (80,0; 99,0)
ОБ, см (Me [LQ; UQ])	90,0 (80,0; 99,0)
ИМТ, кг/м ² (Me [LQ; UQ])	26,2 (22,7; 30,3)
Курение (n, %)	76 (40,0)
Стаж курения, годы (Me [LQ; UQ])	20,0 (13,0; 29,0)
ФА (работа в основном сидячая) (n, %)	62 (32,6)
Употребление алкоголя (чаще 1 раза в неделю) (n, %)	15 (7,9)
Социально-экономический статус	
Инвалидность, любая группа (n, %)	—
Работающие (n, %)	149 (78,4)
Образование (полное среднее и выше) (n, %)	151 (79,5)
Проживание (собственный дом или квартира) (n, %)	182 (95,8)
Основные лабораторные данные	
ОХС, Me (LQ; UQ) ммоль/л	4,8 (4,26; 5,43,0)
ХС ЛПВП, Me (LQ; UQ) ммоль/л	1,62 (1,42; 1,83)
ХС ЛПНП, Me (LQ; UQ) ммоль/л	3,11 (2,68; 3,75)
ТГ, Me (LQ; UQ) ммоль/л	0,97 (0,72; 1,33)
Креатинин, Me (LQ; UQ) мкмоль/л	71,6 (65,6; 78,8)
Глюкоза, Me (LQ; UQ) ммоль/л	4,82 (4,45; 5,2)
Мочевая кислота, Me (LQ; UQ) мкмоль/л	0,3 (0,25; 0,37)

Примечание: ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела; ФА — физическая активность; ОХС — общий холестерин сыворотки; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды.

**ПОКАЗАТЕЛИ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОГРАФИИ (VASERA VS-1000)
И ИНДЕКСА START СРЕДИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Здоровые лица (n = 190)	
САД (мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]), справа	135,0 [122,0; 145,0]
САД (мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]), слева	130,0 [119,0; 142,0]
ДАД (мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]), справа	83,0 [75,0; 91,0]
ДАД (мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]), слева	82,0 [73,5; 91,0]
ПАД (мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]), справа	51,0 [44,0; 58,0]
ПАД (мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]), слева	48,5 [44,0; 54,0]
ЛПИ (Ме [LQ; UQ]), справа	1,09 [1,01; 1,15]
ЛПИ (Ме [LQ; UQ]), слева	1,07 [1,0; 1,14]
ЧСС (мин, Ме [LQ; UQ])	64,5 [58,0; 72,0]
CAVI (Ме [LQ; UQ]), справа	6,6 [5,8; 7,2]
CAVI (Ме [LQ; UQ]), слева	6,65 [5,9; 7,3]
START (Ме [LQ; UQ]), справа	5,02 [4,18; 6,33]
START (Ме [LQ; UQ]), слева	5,3 [4,4; 6,22]

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; ЧСС — частота сердечных сокращений; CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

ПОКАЗАТЕЛИ CAVI И START В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

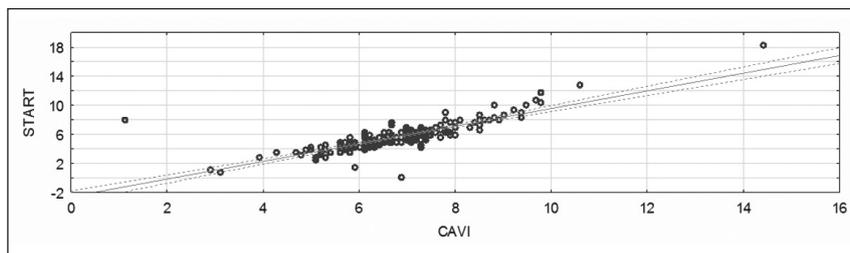
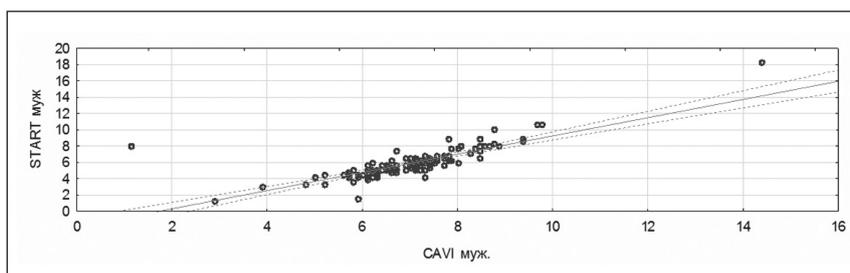
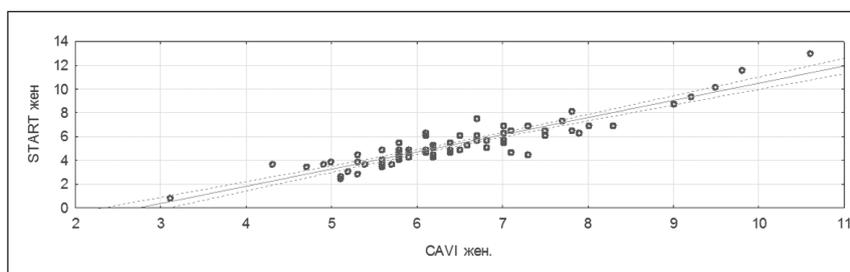
Показатель	21–30 лет (n = 57)	31–40 лет (n = 60)	41–50 лет (n = 42)	51–60 лет (n = 24)	61–70 лет (n = 7)	p-значение
Возраст, годы	28,0 ± 3,0	35,0 ± 5,0	46,0 ± 4,0	55,5 ± 4,5	63,0 ± 3,0	< 0,001
CAVI общ.	6,2 ± 1,2	6,55 ± 1,1	6,7 ± 1,1	7,85 ± 1,2	7,8 ± 1,5	< 0,001
CAVI муж.	6,2 ± 1,2	6,55 ± 1,1	6,7 ± 1,1	7,85 ± 1,2	7,8 ± 1,5	< 0,001
CAVI жен.	6,3 ± 1,1	6,7 ± 0,8	7,05 ± 0,95	7,95 ± 1,1	8,5 ± 1,6	< 0,001
START общ.	4,89 ± 1,54	5,15 ± 1,37	5,56 ± 1,53	6,64 ± 1,99	7,36 ± 2,57	< 0,001
START муж.	4,79 ± 1,61	5,28 ± 1,0	5,8 ± 1,4	6,64 ± 1,72	8,9 ± 1,56	< 0,001
START жен.	4,91 ± 1,55	4,72 ± 2,83	4,96 ± 2,26	6,61 ± 3,92	6,18 ± 1,76	0,05

Для формирования возрастных норм показателей жесткости у здоровых лиц были выделены возрастные группы: 21–30, 31–40, 41–50, 51–60 и 61–70 лет (табл. 3). Были получены более высокие показатели индекса CAVI по сравнению с индексом START в разных возрастных группах. Значения CAVI увеличивались с 6,2 в возрастной группе 21–30 лет до 7,8 в возрастной группе 61–70 лет (на 25,8%). Индекс CAVI у женщин был значимо ниже, чем у мужчин в различных возрастных группах. Индекс жесткости START также у женщин был значимо ниже, чем у мужчин в различных возрастных группах. Отмечены меньшие значения при низком возрасте (4,89

в возрасте 21–30 лет), но более высокая динамика роста индекса START с возрастом (7,36 в возрасте 61–70 лет) на 75%.

В изученной группе обследованных выявлена сильная взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки CAVI и START ($r = 0,829$, $p < 0,001$) (рис. 1). Причем более выраженная связь определялась у женщин ($r = 0,929$, $p < 0,001$), чем у мужчин ($r = 0,805$, $p < 0,001$).

При изучении влияния факторов риска на показатели объемной сфигмографии установлена более выраженная прямая связь возраста с индексами CAVI и START у мужчин (CAVI $r = 0,468$, $p < 0,001$,

Рисунок 1. Корреляция между CAVI и START у здоровых лиц**а. Корреляция между CAVI и START у здоровых лиц в общей выборке (n = 190; r = 0,829; p < 0,001)****б. Корреляция между CAVI и START у здоровых мужчин (n = 121; r = 0,805; p < 0,001)****в. Корреляция между CAVI и START у здоровых женщин (n = 69; r = 0,929; p < 0,001)**

START $r = 0,507$, $p < 0,001$) по сравнению с женщинами (CAVI $r = 0,369$, $p = 0,049$, START $r = 0,453$, $p = 0,013$). Установлена зависимость показателей жесткости сосудистой стенки от стажа курения. Причем более выраженная зависимость у мужчин (CAVI $r = 0,462$, $p < 0,001$, START $r = 0,495$, $p < 0,001$), чем у женщин (CAVI $r = 0,308$, $p = 0,104$, START $r = 0,375$, $p = 0,045$). Индексы также значимо коррелировали со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (CAVI $r = -0,265$, $p < 0,001$, START $r = -0,282$, $p < 0,001$) как у женщин, так и у мужчин. Установлены гендерные особенности связи жесткости сосудистой стенки с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ИМТ. У женщин обнаружена слабая, но высокозначимая связь с уровнем ЛПВП (CAVI $r = 0,241$, $p = 0,048$, START $r = 0,358$, $p = 0,003$) и ИМТ (CAVI $r = 0,411$, $p = 0,027$, START $r = 0,374$, $p = 0,046$) (табл. 4, рис. 2).

В результате множественного регрессионного анализа взаимосвязи CAVI и START с показателями АД установлены следующие предикторы ($p <$

$0,01$): возраст, ИМТ и САД. Для индекса START дополнительными предикторами выступали ДАД и ПАД (табл. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании показана высокая корреляция нового индекса артериальной жесткости START с предложенным ранее индексом CAVI у здоровых лиц. Кроме того, отмечена статистически значимая корреляция индекса START с рядом кардиоваскулярных факторов риска (возраст, стаж курения, уровень ЛПВП) в этой когорте обследованных.

Следует отметить, что, несмотря на высокую прогнозируемую клиническую полезность оценки жесткости артериальной стенки, нет согласованного мнения экспертов о наиболее подходящем для этой цели показателе. Действительно, предложенные показатели отличаются как по методу оценки (скорость пульсовой волны, CAVI, START), так и по оцениваемому участку сосудистой стенки

Таблица 4

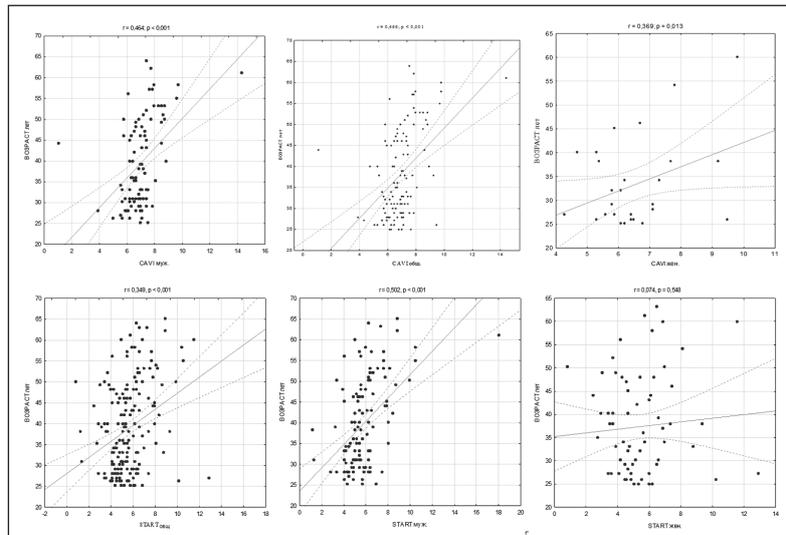
КОРРЕЛЯЦИИ САВИ И START С ФАКТОРАМИ РИСКА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатель	САВИ (общ)		START (общ)		САВИ (муж)		START (муж)		САВИ (жен)		START (жен)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст, годы	0,469	<0,001	0,49	<0,001	0,468	<0,001	0,507	<0,001	0,369	0,049	0,453	0,013
Вес, кг	0,03	0,739	-0,017	0,898	0,031	0,772	0,013	0,901	-0,383	0,04	-0,365	0,052
ОТ, см	0,042	0,646	-0,008	0,931	0,038	0,717	0,029	0,785	-0,318	0,093	-0,252	0,187
ОБ, см	-0,008	0,925	0,009	0,625	0,512	0,631	0,005	0,964	-0,321	0,09	-0,319	0,092
ИМТ, кг/м ²	-0,015	0,868	-0,074	0,427	0,037	0,729	-0,001	0,992	-0,411	0,027	-0,374	0,046
Низкая ФА	-0,028	0,705	0,019	0,788	0,074	0,424	0,029	0,757	0,076	0,519	-0,013	0,916
Курение	0,093	0,309	0,099	0,178	0,088	0,337	0,081	0,379	0,027	0,842	0,081	0,511
Стаж курения, годы	0,458	<0,001	0,466	<0,001	0,462	<0,001	0,495	<0,001	0,308	0,104	0,375	0,045
ЧСС, уд/мин	-0,04	0,583	-0,037	0,617	-0,959	0,369	-0,85	0,404	-0,073	0,705	0,041	0,834
ОХС, ммоль/л	0,127	0,083	0,138	0,133	0,184	0,081	0,133	0,212	0,018	0,926	0,148	0,445
ЛПВП, ммоль/л	0,185	0,011	0,226	0,002	0,186	0,042	0,15	0,112	0,241	0,048	0,358	0,003
ЛПНП, ммоль/л	0,071	0,334	0,058	0,419	0,085	0,358	0,090	0,332	-0,031	0,800	-0,014	0,910
ТГ, ммоль/л	0,023	0,759	0,024	0,738	-0,057	0,569	-0,041	0,663	0,097	0,428	0,131	0,284
Креатинин, мкмоль/л	0,115	0,115	0,138	0,133	0,029	0,782	-0,022	0,832	-0,871	0,653	-0,126	0,514
Глюкоза, ммоль/л	0,073	0,320	0,051	0,494	0,0820	0,376	0,053	0,567	0,096	0,437	0,066	0,593
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,265	<0,001	-0,282	<0,001	-0,206	0,024	-0,214	0,019	-0,035	0,003	-0,369	0,002
Мочевая кислота, ммоль/л	0,067	0,353	0,019	0,794	-0,040	0,663	-0,072	0,436	0,055	0,657	0,080	0,515

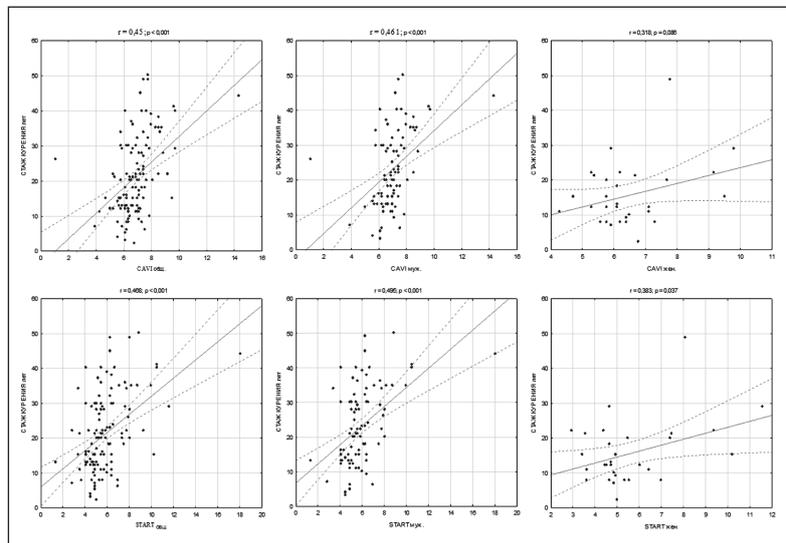
Примечание: ОБ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела; ФА — физическая активность; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин сыворотки; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 2. Корреляции CAVI и START

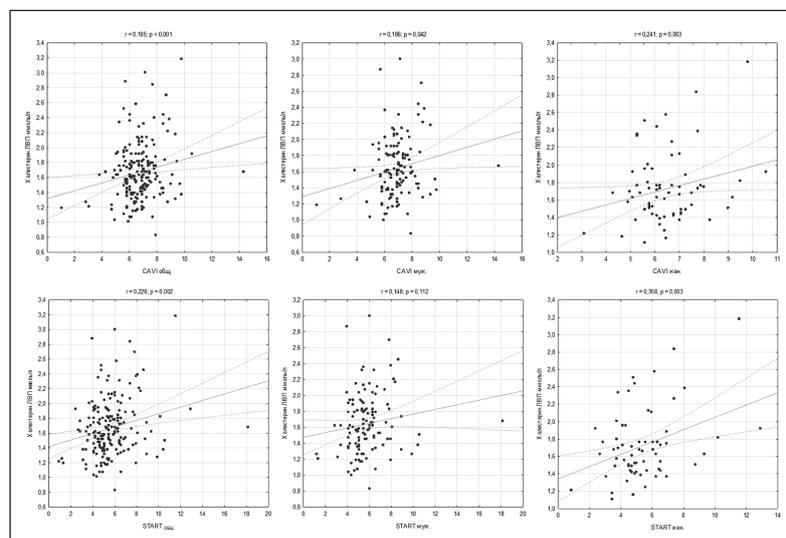
а. Корреляции CAVI и START с возрастом у здоровых лиц



б. Корреляции CAVI и START со стажем курения у здоровых лиц



в. Корреляции CAVI и START с уровнем липопротеинов высокой плотности у здоровых лиц



Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности; CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; START — новый индекс жесткости; общ. — общая выборка; муж. — мужской пол; жен. — женский пол.

СРАВНЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ САVI И START С ПОКАЗАТЕЛЯМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ МНОЖЕСТВЕННОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

а) Сравнение взаимосвязи САVI и START с показателями систолического артериального давления

Показатель	САVI						START					
	Простая			Множественная			Простая			Множественная		
	г	р	β	В	CI	р	г	р	β	В	CI	р
Возраст	0,376	<0,001	0,35	0,04	0,009	<0,001	0,348	<0,001	0,33	0,06	0,01	<0,001
Пол	-0,167	0,021	-0,07	-0,2	0,06	0,29	-0,099	0,176	0,002	0,007	0,27	0,98
ИМТ	-0,07	0,335	-0,26	-0,06	0,01	<0,001	-0,137	0,06	-0,33	-0,1	0,02	<0,001
САД	0,332	<0,001	0,21	0,01	0,005	0,01	0,311	<0,001	0,24	0,02	0,08	0,003

б) Сравнение взаимосвязи САVI и START с показателями диастолического артериального давления

Показатель	САVI						START					
	Простая			Множественная			Простая			Множественная		
	г	р	β	В	CI	р	г	р	β	В	CI	р
Возраст	0,377	<0,001	0,35	0,04	0,009	0,35	0,348	<0,001	0,34	0,06	0,01	<0,001
Пол	-0,167	0,021	-0,06	-0,18	0,18	-0,06	-0,099	0,176	0,009	0,03	0,27	0,89
ИМТ	-0,703	0,0335	-0,28	-0,06	0,014	-0,28	-0,137	0,06	-0,35	-0,11	0,02	<0,001
ДАД	0,332	<0,001	0,25	0,023	0,007	0,25	0,311	<0,001	0,27	0,04	0,07	<0,001

в) Сравнение взаимосвязи САVI и START с показателями пульсового артериального давления

Показатель	САVI						START					
	Простая			Множественная			Простая			Множественная		
	г	р	β	В	CI	р	г	р	β	В	CI	р
Возраст	0,376	<0,001	0,43	0,06	0,009	<0,001	0,348	<0,001	0,43	0,07	0,01	<0,001
Пол	-0,167	0,021	-0,12	-0,35	0,188	0,065	-0,099	0,176	-0,06	-0,22	0,27	0,407
ИМТ	-0,07	0,335	-0,22	-0,04	0,014	0,001	-0,137	0,06	-0,29	-0,88	0,02	<0,001
ПАД	0,158	0,03	0,01	0,001	0,801	0,803	0,153	0,037	0,43	0,07	0,01	<0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление.

(каротидно-феморальный, плече-лодыжечный, сердечно-лодыжечный). Например, наряду с показателем $cfPWV$ в последнее время стал использоваться показатель $baPWV$, который разработан в Японии [10], проще в регистрации, удобнее для пациентов и получил широкое распространение в азиатских странах [11]. Также сделана попытка улучшить индекс $CAVI$ с помощью расчета показателя $CAVI0$, дополнительно корректирующий его по уровню АД [12]. Как показали дальнейшие исследования, предложенные модификации оказались неспособны улучшить диагностическую и прогностическую ценность индекса $CAVI$ [13–15]. Так, было показано, что $CAVI$ более тесно, чем $baPWV$, связан с повреждением артерий (при оценке ее с помощью толщины комплекса интима-медиа в сонной артерии) и риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом [14]. При анализе данных большой выборки отмечены необъяснимо низкие значения $CAVI0$ у женщин с артериальной гипертензией в возрасте 30–39 лет по сравнению с соответствующей здоровой контрольной группой (для индекса $CAVI$ отмечены обратные результаты). Авторы этого исследования объясняют такой результат сильной зависимостью $CAVI0$ от ДАД [13]. Кроме того, в недавнем исследовании индекс $CAVI0$ не имел прогностического значения в предсказании развития смерти или повторной госпитализации у больных хронической сердечной недостаточностью по сравнению с $CAVI$ [15].

Разработчиками индекса $START$ предложено использовать его для оценки состояния разных участков сосудистого русла, в результате можно рассматривать такие индексы, как $baSTART$ (плече-лодыжечный), $haSTART$ (сердечно-лодыжечный), $cfSTART$ (каротидно-феморальный) и так далее [8].

Учитывая особую клиническую значимость оценки артериальной жесткости на эластическом участке (например, каротидно-феморальном), для индекса $cfSTART$ ($cfSTART$) введено специальное обозначение $Stelari$ (Stiffness of elastic arteries index) или Стелари, которое в перспективе может оцениваться как «стандартная» производная от $START$.

Насколько такой подход окажется полезным в будущем, пока остается неясным. Например, каротидно-феморальный индекс $Stelari$ сохраняет часть недостатков показателя $cfPWV$, связанных с местом его регистрации. Если использовать такой подход к идентификации индекса $Stelari START$, то в нашем исследовании мы использовали индекс $haSTART$. Поскольку исходные данные для расчета данного индекса были теми же, что и для индекса $CAVI$, то необходимо было сопоставить его прежде всего с показателями $CAVI$. Нам удалось показать высо-

кую степень корреляции показателя $START$ (или по $haSTART$ по версии разработчиков) с $CAVI$ у здоровых лиц. Это позволяет предположить, что данный индекс может применяться в тех же клинических ситуациях, что и хорошо изученный в азиатских популяциях индекс $CAVI$ [16–20].

В настоящем исследовании показана корреляция индекса $START$ с некоторыми кардиоваскулярными факторами риска (возраст, ИМТ, курение, СКФ, уровень ЛПВП). Похожие закономерности отмечены и для индекса $CAVI$. Если посмотреть имеющиеся в литературе данные, то индекс $CAVI$ повышается при увеличении возраста, при наличии дислипидемии, курении, артериальной гипертензии, а также при таких заболеваниях, как сахарный диабет, хронические заболевания почек, ишемическая болезнь сердца, инсульт [21]. То есть наблюдаемые нами корреляции для индекса $START$ вполне соответствуют таковым для индекса $CAVI$ (нам удалось это показать даже на относительно небольшой когорте обследуемых).

Наверное, о клинических перспективах индекса $Stelari START$ пока говорить рано. Необходимы дальнейшие исследования, основные направления которых можно наметить уже сейчас. Во-первых, из всего разнообразия предложенных разработчиками индексов $Stelari START$ следует выбрать наиболее информативный и наиболее удобный в определении. Во-вторых, следует понять, с помощью каких приборов можно его оценивать (будет ли это отечественный аналог прибора $VaSera$, или за основу будут взяты приборы для оценки скорости пульсовой волны).

Следует отметить, что создать отечественный аналог $Vasera$, как прибор, который оценивает участок сосудистого русла на участке от сердца до лодыжки по скорости $haPWV$, представляется мало-перспективным в силу патентных ограничений со стороны $Fukuda Denshi$. Аналогичная проблема перед любым российским разработчиком встанет и при официальном использовании в приборе $baPWV$, защищенной патентами компаний $Omgon$ и $Colin$.

В силу этих ограничений дальнейшие углубленные исследования индекса $haSTART$, в основе которого лежит $haPWV$, правомочно регистрируемая только $Vasera$, могут носить скорее сравнительный характер с индексом $CAVI$, в целях подтверждения гипотезы разработчиков индекса.

В свою очередь $baSTART$, $aoSTART$, $estSTART$ как индексы, корректирующие влияние АД конкретного типа PWV , перспективны в изучении в контексте комбинации с приборами, регистрирующими PWV на соответствующих участках артериального русла.

В-третьих, необходимо будет также определиться с нормативами для различных вариантов индекса START.

Такая градация также может позволить несколько систематизировать текущий взгляд исследователей и практических работников на то, какой тип пульсовой волны они регистрируют теми или иными приборами, находящимися в их пользовании, имеются ли референсные популяционные значения для различных типов PWV, является ли логичным использовать референсные значения cfPWV для других участков русла.

И уже после этого можно думать о проведении дальнейших исследований при различных заболеваниях, а также (что особенно интересно) при профилактических осмотрах и в программах реабилитации [22, 23]. Про эти возможные перспективы оценки жесткости уже упоминалось применительно к индексу CAVI [4], возможно, новый индекс жесткости START позволит приблизиться к решению данной проблемы. Следует отметить, что в настоящее время уже доступен онлайн-калькулятор по расчету индексов Stelari Start (<https://stelari-start.com/>).

Ограничением настоящего исследования является его ретроспективный характер, поскольку расчет индекса START был проведен у когорты обследованных в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ, которым выполнялось исследование жесткости артерий с помощью прибора VaSera. Однако такой метод достаточно распространен в исследованиях. Для примера можно привести ретроспективную оценку результатов трех исследований (PROMISE, CONFIRM и J. Reeh и соавторов [24–26]) для разработки новой шкалы оценки претестовой вероятности обструктивной ишемической болезни сердца [27].

Заключение

При обследовании здоровых лиц показана высокая корреляция нового индекса артериальной жесткости START с предложенным ранее индексом CAVI как в целом по всей выборке ($r = 0,829$, $p < 0,001$), так и у мужчин ($r = 0,805$, $p < 0,001$) и женщин ($r = 0,929$, $p < 0,001$) по отдельности. Индекс START также статистически значимо коррелировал с возрастом ($r = 0,49$, $p < 0,001$), стажем курения ($r = 0,466$, $p < 0,001$) и СКФ ($r = 0,929$, $p < 0,001$) среди всех обследованных, а также с ЛПВП ($r = 0,358$, $p = 0,003$) и ИМТ ($r = -0,374$, $p = 0,046$) у женщин. Необходимы дальнейшие исследования по оценке индексов Stelari START на фоне заболеваний и при различных лечебных и профилактических воздействиях.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИ КПССЗ № 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». / The work was carried out within the framework of the fundamental scientific topic of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419–2022–0002 “Development of innovative models for managing the risk of diseases of the circulatory system, 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. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Сумин А. Н. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Sumin AN et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovasc Ther Prev. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
2. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio A, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2015;66(3):698–722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033
3. Hirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). J Atheroscler Thromb. 2006;13(2):101–107. doi:10.5551/jat.13.101
4. Сумин А. Н., Щеглова А. В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — что мы знаем и к чему стремимся. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(4):619–627. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-09 [Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index — what we know and what we strive for. Rat Pharmacother Cardiol. 2021;17(4):619–627. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-09. In Russian].
5. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. J Atheroscler Thromb. 2011;18(11):924–938. doi:10.5551/jat.7716

6. Rico Martín S, Vassilenko V, de Nicolás Jiménez JM, Rey Sánchez P, Serrano A, Martínez Alvarez M et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) measured by a new device: protocol for a validation study. *BMJ Open*. 2020;10(10): e038581. doi:10.1136/bmjopen-2020-038581
7. Заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение. Регистрационный № 2022121862 от 11.08.22 «Комплекс для определения индекса жесткости стенок артерий и способ его реализации» [Application for the grant of a patent of the Russian Federation for an invention. Registration No. 2022121862 dated 11.08.22 “Complex for determining the stiffness index of arterial walls and the method of its implementation”. In Russian].
8. Бахолдин И. Б., Милягин В. А., Талов А. В., Тентюков Д. Е. Индекс STELARI START — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022;21(3):96–103 [Bakholdin IB, Milyagin VA, Talov AV, Tentyukov DE. The STELARI START index is a new promising indicator of vascular stiffness. *Bulletin Smolensk State Medical Academy*. 2022;21(3):96–103 In Russian].
9. Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В., Артамонова Г. В. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(5):67–72. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-67-72 [Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Artamonova GV. Values of the cardio-ankle vascular index in healthy individuals of different ages according to the ESSE-RF study in the Kemerovo region. *Cardiovasc Ther Prev*. 2015;14(5):67–72. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-67-72. In Russian].
10. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002;25(3):359–364. doi:10.1291/hypres.25.359
11. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(1):49–57. doi:10.2174/15734021100114111160957
12. Spronck B, Avolio AP, Tan I, Butlin M, Reesink KD, Delhaas T. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. *J Hypertens*. 2017;35(1):98–104. doi:10.1097/HJH.0000000000001132
13. Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, Shimizu K, Takata M, Yamamoto T et al. Comparison of cardio-ankle vascular index (CAVI) and CAVI0 in large healthy and hypertensive populations. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(7):603–615. doi:10.5551/jat.48314
14. Saigusa T, Watanabe K, Hada Y, Ishii K, Kameda W, Susa S et al. Cardio-ankle vascular index is more closely associated than brachial-ankle pulse wave velocity with arterial damage and risk of cardiovascular disease in patients with diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):365. doi:10.1186/s12872-022-02800-9
15. Spronck B, Obeid MJ, Paravathaneni M, Gadela NV, Singh G, Magro CA et al. Predictive ability of pressure-corrected arterial stiffness indices: comparison of pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index (CAVI), and CAVI0. *Am J Hypertens*. 2022;35(3):272–280. doi:10.1093/ajh/hpab168
16. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493–501. doi:10.1016/j.jcc.2021.07.011
17. Murakami K, Inayama E, Itoh Y, Tuchiya S, Iwasaki M, Tamura N et al. The Role of cardio-ankle vascular index as a predictor of mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:791–798. doi:10.2147/VHRM.S339769
18. Nagayama D, Fujishiro K, Nakamura K, Watanabe Y, Yamaguchi T, Suzuki K et al. Cardio-ankle vascular index is associated with prevalence and new-appearance of atrial fibrillation in Japanese urban residents: a retrospective cross-sectional and cohort study. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:5–15. doi:10.2147/VHRM.S351602
19. Zhang X, Ye R, Yu C, Liu T, Chen X. Correlation between non-insulin-based insulin resistance indices and increased arterial stiffness measured by the cardio-ankle vascular index in non-hypertensive Chinese subjects: a cross-sectional study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:903307. doi:10.3389/fcvm.2022.903307
20. Park HE, Chung GE, Lee H, Kim MJ, Choi SY, Lee W et al. Significance of low muscle mass on arterial stiffness as measured by cardio-ankle vascular index. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:857871. doi:10.3389/fcvm.2022.857871
21. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, Nagayama D, Shimizu N, Shirai K et al. New horizons of arterial stiffness developed using cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(8):732–748. doi:10.5551/jat.RV17043
22. Oda H, Fujibayashi M, Matsumoto N, Nishiwaki M. Acute effects of low-intensity electrical stimulation on segmental arterial stiffness. *Front Physiol*. 2022;13:828670. doi:10.3389/fphys.2022.828670
23. Ротарь О. П., Толкунова К. М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145 [Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145. In Russian].
24. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the Multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124(22):2423–32,1–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255
25. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banergi D, Lu MT, Mayrhofer T et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: reevaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):574–581. doi:10.1093/ehjci/jej182
26. Reeh J, Thermaning CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1426–1435. doi:10.1093/eurheartj/ehy806
27. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198–207. doi:10.1093/ehjci/jez054

Информация об авторах

Сумин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000-0002-0963-4793, e-mail: an_sumin@mail.ru;

Щеглова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000-0002-4108-164X, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru;

Бахолдин Игорь Борисович — доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник ФГУ ФИЦ ИПМ им. М. В. Келдыша РАН, ORCID: 0000-0003-0928-2430, e-mail: ibbakh@yandex.ru.

Author information

Aleksey N. Sumin, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Comorbidity in cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-0963-4793, e-mail: an_sumin@mail.ru;

Anna V. Shcheglova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-4108-164X, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru;

Igor B. Bakholdin, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Federal Research Center Institute of Applied Mathematics named after M. V. Keldysh of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-0928-2430, e-mail: ibbakh@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-056.5:616.12-008.331-053.86

Уровень адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения

Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, Е. М. Стахнёва,
В. С. Шрамко, Е. В. Садовский, Л. В. Щербакова,
А. Д. Худякова, 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:

Полонская Яна Владимировна,
НИИТМ — филиал ФГБНУ ФИЦ
ИЦГ СО РАН,
ул. Бориса Богаткова, д. 175/1,
г. Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
19.08.22 и принята к печати 14.11.22.

Резюме

Цель — исследовать адипокиновый профиль крови у молодых людей с артериальной гипертензией (АГ) на фоне абдоминального ожирения (АО). **Материалы и методы.** В исследование было включено 530 человек, из них 267 человек с АГ, из которых 169 были с АО. В группе контроля (без АГ) было 263 человека, сопоставимых с изучаемой группой по полу и возрасту. Среди них с АО было 106 человек. У всех обследованных в крови методом мультиплексного анализа определяли содержание адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0. **Результаты.** Уровни адипонектина и липокалина-2 были ниже в группе пациентов с АГ в 1,46 ($p < 0,01$) и 1,14 раза ($p < 0,05$) соответственно. Уровень адипсина у пациентов с АГ был значимо выше ($p < 0,01$), на 19,14% по сравнению с контролем. Разницы между контрольной группой и группой с АГ по уровням резистина и ИАП-1 выявлено не было. Влияние АО на уровень изучаемых адипокинов в контрольной группе было показано для адипонектина, его уровень был ниже ($p < 0,05$) в 1,35 раза в группе с АО, остальные показатели в контрольной группе не зависели от наличия АО. В группе с АГ значимо более высокий уровень ИАП-1 был в подгруппе с АО. При сравнении подгруппы без АГ и без АО с подгруппой с АГ и с АО статистически значимое снижение концентрации получено для адипонектина и липокалина-2. Для подгрупп с АО разница между пациентами без АГ и с АГ проявилась в статистически значимом ($p < 0,01$) снижении уровня адипонектина и повышении уровня адипсина у пациентов с АГ. Для остальных показателей статистически значимой разницы выявлено не было. Относительный шанс наличия ранней АГ был связан со снижением уровня адипонектина и липокалина-2 и с повышением уровня адипсина независимо от наличия АО. **Заключение.** Таким образом, из изученных нами адипокинов повышенный уровень адипсина и сниженный адипонектин и липокалина-2 могут служить в качестве потенциальных биомаркеров, указывающих на высокую вероятность развития ранней АГ у людей до 45 лет.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, адипокиновый профиль крови, ранняя артериальная гипертензия

Для цитирования: Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Стахнёва Е. М., Шрамко В. С., Садовский Е. В., Щербакова Л. В., Худякова А. Д., Рагино Ю. И. Уровень адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):51–57. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-51-57

The level of adipokines in young people with hypertension and abdominal obesity

Ya. V. Polonskaya, E. V. Kashtanova, E. M. Stakhneva,
V. S. Shramko, E. V. Sadovski, L. V. Shcherbakova,
A. D. Khudyakova, Yu. 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:

Yana V. Polonskaya,
RIIPM — Branch of IC&G SB RAS,
175/1 Boris Bogatkov str.,
Novosibirsk, 630089 Russia.
E-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Received 19 August 2022;
accepted 14 November 2022.

Abstract

Objective. To investigate the adipokine blood profile in young people with hypertension (HTN) and abdominal obesity (AO). **Design and methods.** In total, 530 people were included in the study, including 267 people with HTN, of which 169 had AO. In the control group (without HTN) there were 263 people comparable to the study group by gender and age. Among them there were 106 people with AO. The blood levels of adiponectin, adipsin, lipocalin-2, resistin and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were determined in all examined patients by multiplex analysis. Statistical data processing was carried out with the use of SPSS 13.0 program. **Results.** The levels of adiponectin and lipocalin-2 were lower in the group of HTN patients by 1,46 ($p < 0,01$) and 1,14 times ($p < 0,05$), respectively. The level of adipsin in HTN patients was significantly higher ($p < 0,01$) by 19,14% compared to the control. The levels of resistin and PAI-1 did not differ in the control group and the group with HTN. Adiponectin level was 1,35 times lower ($p < 0,05$) in the group with AO compared to those without AO, the other indicators did not differ in the AO group and controls. In the HTN group, higher levels of PAI-1 were found in the subgroup with AO. When comparing the subgroup without HTN and without AO with the subgroup with HTN and AO, a significant decrease in concentration of adiponectin and lipocalin-2 was found. For the subgroups with AO, a decrease in adiponectin levels and an increase in adipsin levels ($p < 0,01$) were found in HTN patients. No statistically significant difference was found for the remaining indicators. The relative chance of early onset HTN was associated with the decrease in adiponectin and lipocalin-2 levels, and with the increase in adipsin levels, regardless of gender, age and the presence of AO. **Conclusions.** Thus, an increased level of adipsin and a reduced level of adiponectin and lipocalin-2 can serve as potential biomarkers indicating a high probability of developing early HTN in people under 45 years of age.

Key words: abdominal obesity, adipokine blood profile, early arterial hypertension

For citation: Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Stakhneva EM, Shramko VS, Sadovski EV, Shcherbakova LV, Khudyakova AD, Ragino Yu I. The level of adipokines in young people with hypertension and abdominal obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):51–57. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-51-57

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущий фактор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Даже редкие эпизоды повышения артериального давления (АД) могут привести к сердечно-сосудистым осложнениям вне зависимости от возраста [1–3]. Распространенность АГ среди взрослого населения достигает 45% [4, 5]. Важным фактором, который

вызывает повышение АД, является ожирение, прежде всего абдоминальное (АО), которое встречается все чаще, в том числе и у молодых людей [6, 7]. Известно, что жировая ткань является источником адипокинов, которые могут не только влиять на сосудистую функцию, но и усиливают взаимосвязи между ожирением и АГ [8]. Сочетание АО с АГ может способствовать прогрессированию ССЗ. Па-

тофизиологические процессы, лежащие в основе влияния ожирения на развитие АГ в возрасте до 45 лет, недостаточно изучены. Учитывая влияние ожирения на здоровье человека в целом и то, что ранняя диагностика позволяет вовремя провести профилактику и эффективное лечение столь распространенного заболевания, **целью нашей работы** было исследовать адипокиновый профиль крови у молодых людей с ранней АГ, в том числе на фоне АО, для выявления потенциальных биомаркеров, которые позволят диагностировать раннюю АГ.

Материалы и методы

Исследование провели на выборке из популяционного скрининга молодых жителей (возраст 25–44 года) Новосибирска, которое проводилось в НИИТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН. Из 1457 человек, которые участвовали в скрининге, заполнили анкеты и информационное согласие на участие в исследовании, прошли антропометрические и инструментальные исследования и у которых был забран биологический материал, были отобраны 530 человек. В основную группу (267 человек) вошли все пациенты с впервые выявленной АГ. Диагноз ставился при среднем систолическом АД (САД) больше 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) больше 90 мм рт. ст., согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденным Минздравом России в 2020 году [9]. Всего было отобрано 183 мужчины и 84 женщины, средний возраст $39,18 \pm 5,36$ года, среднее САД составило $142,16 \pm 14,19$ мм рт. ст., ДАД — $95,83 \pm 7,65$ мм рт. ст. Среди пациентов с АГ было 169 человек с АО. АО регистрировали при окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. В контрольную группу случайным образом были отобраны 263 человека, 183 мужчины и 80 женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту ($38,93 \pm 5,48$ года) и полу, с уровнем САД меньше 140 мм рт. ст. и ДАД меньше 90 мм рт. ст., средний уровень давления составил: САД — $118,48 \pm 9,87$ мм рт. ст.; ДАД — $77,7 \pm 7,53$ мм рт. ст.

Кровь для биохимического исследования у всех пациентов брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Определение адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) проводили методом мультиплексного анализа с использованием набора Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 (EMD Millipore Corporation, Германия) на проточном цитометре Lumines 20 MAGPIX. Статистическую обработку

результатов проводили в программе SPSS 13.0. Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова. Анамнестические данные в тексте представлены в виде среднего \pm стандартного отклонения. Количественные признаки при ненормальном распределении представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (Q25%; Q75%). Сравнение двух независимых групп производилось с помощью критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена. Для выявления взаимосвязей АГ с изучаемыми показателями был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной было взято наличие/отсутствие ранней АГ, в качестве независимых — изучаемые биомолекулы (модель 1), изучаемые биомолекулы и окружность талии (модель 2). Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина и ИАП-1 в сыворотке крови основной и контрольной групп представлены в таблице 1. При сравнении изучаемых показателей в исследуемых группах были получены статистически значимые различия для адипонектина, липокалина-2 и адипсина. Уровень адипонектина и липокалина-2 был ниже в группе пациентов с АГ в 1,46 ($p = 0,001$) и 1,14 раза ($p = 0,016$) соответственно. Уровень адипсина у пациентов с АГ был значимо выше ($p = 0,004$) на 19,14% по сравнению с контролем. Значимых различий между контрольной группой и группой с АГ по уровням резистина и ИАП-1 выявлено не было.

Далее мы рассмотрели уровни изучаемых биомолекул в зависимости от наличия АО (табл. 2). В контрольной группе статистически значимая разница между подгруппами с АО и без него была получена только для адипонектина, его уровень был ниже ($p = 0,02$) в 1,35 раза в группе с АО, остальные показатели в контрольной группе не зависели от наличия АО. В группе с АГ значимо более высокий уровень ИАП-1 был в подгруппе с АО. Разница с подгруппой без ожирения составила 19,49% ($p = 0,032$).

Если сравнивать подгруппу без АГ и без АО с подгруппой с АГ и без АО, то статистически значимое снижение концентрации получено для адипонектина и липокалина-2; в 1,64 ($p = 0,0001$) и 1,25 ($p = 0,007$) раза соответственно. Для подгрупп с АО разница между пациентами без АГ и с АГ проявилась в статистически значимом ($p = 0,009$) снижении уровня адипонектина и повышении уровня адипсина ($p = 0,025$) у пациентов с АГ. Для осталь-

УРОВЕНЬ ИССЛЕДУЕМЫХ АДИПОКИНОВ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

Показатель	Без АГ	С АГ	р-значение
	Q50 % [Q25 %; Q75 %]	Q50 % [Q25 %; Q75 %]	
Адипонектин, мкг/мл	121,27 [63,1; 188,39]	82,71 [41,87; 110,62]	0,001
Липокалин-2, мкг/мл	2,7 [1,09; 3,73]	2,36 [0,54; 3,29]	0,016
Адипсин, мкг/мл	25,38 [21,24; 31,49]	30,24 [18,44; 33,22]	0,004
Резистин, мкг/мл	1,41 [1,08; 1,65]	1,45 [1,18; 1,71]	0,355
ИАП-1, мкг/мл	1,854 [0,04; 2,318]	1,989 [0,033; 2,386]	0,245

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1.

УРОВЕНЬ АДИПОКИНОВ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ НЕЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Показатель	Наличие АО	Без АГ		С АГ	
		Q50 % [Q25 %; Q75 %]	р-значение	Q50 % [Q25 %; Q75 %]	р-значение
Адипонектин, мкг/мл	без АО	136,05 [65,5; 217,8]	0,02	82,84 [41,18; 100,74]	0,58
	с АО	100,75 [58,41; 156,41]		82,38 [41,92; 114,72]	
Липокалин-2, мкг/мл	без АО	2,71 [1,35; 3,69]	0,956	2,16 [0,54; 3,05]	0,078
	с АО	2,70 [0,67; 3,96]		2,6 [0,54; 3,45]	
Адипсин, мкг/мл	без АО	24,91 [21,05; 31,19]	0,472	27,29 [14,77; 32,79]	0,084
	с АО	25,72 [20,26; 32,17]		30,96 [20,06; 33,74]	
Резистин, мкг/мл	без АО	1,41 [1,15; 1,61]	0,794	1,45 [1,16; 1,71]	0,688
	с АО	1,39 [0,83; 1,71]		1,46 [1,19; 1,7]	
ИАП-1, мкг/мл	без АО	1,817 [0,043; 2,191]	0,457	1,771 [0,029; 2,314]	0,032
	с АО	1,912 [0,03; 2,373]		2,116 [0,038; 2,424]	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение; ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1.

ных показателей статистически значимой разницы выявлено не было. При проведении корреляционного анализа для оценки связи изучаемых биомаркеров с параметрами, характеризующими АГ, была выявлена связь показателей САД с адипонектином и липокалином-2 ($r = -0,233$; $p = 0,0001$ и $r = -0,092$; $p = 0,036$); показателей ДАД с адипонектином ($r = -0,286$; $p = 0,0001$), адипсином ($r = 0,103$; $p = 0,017$) и липокалином ($r = -0,115$; $p = 0,009$); выявлена связь индекса массы тела с адипонектином ($r = -0,215$; $p = 0,0001$), адипсином ($r = 0,109$; $p = 0,012$) и ИАП-1 ($r = 0,113$; $p = 0,01$). Связи с возрастом выявлено не было.

Для оценки вероятности наличия АГ в молодом возрасте был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной было взято наличие/отсутствие ранней АГ, в качестве независимых — изучаемые биомолекулы (модель 1), изучаемые биомолекулы

и окружность талии (модель 2). Относительный шанс наличия ранней АГ был ассоциирован со снижением уровня адипонектина и липокалина-2 и с повышением уровня адипсина и резистина (табл. 3). Так, при снижении концентрации адипонектина на 10 мкг/мл и липокалина-2 на 1 мкг/мл риск развития АГ в молодом возрасте возрастает на 9% и 51% соответственно; при повышении уровня адипсина на 1 мкг/мл — на 5%; при повышении уровня резистина на 1 мкг/мл — в 2,86 раза. При включении в модель окружности талии как непрерывной величины адипсин потерял свою значимость ($p = 0,05$), адипонектин, липокалин-2 не утратили своей значимости, а значимость резистина повысилась, шанс наличия АГ в молодом возрасте при повышении на 1 мкг/мл выше в 3,33 раза. Увеличение окружности талии на 1 см на 7% увеличивает вероятность развития АГ у людей младше 45 лет.

**МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ШАНСА НАЛИЧИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АДИПОКИНОВ,
СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ**

Показатель		Модель 1	Модель 2 (с учетом окружности та- лии)
Адипонектин, мкг/мл	ОШ	0,904	0,914
	95% ДИ	0,868–0,942	0,877–0,951
	p	< 0,0001	< 0,0001
Липокалин-2, мкг/мл	ОШ	0,49	0,459
	95% ДИ	0,343–0,7	0,311–0,678
	p	< 0,0001	< 0,0001
Адипсин, мкг/мл	ОШ	1,054	1,04
	95% ДИ	1,011–1,099	0,994–1,088
	p	0,014	0,089
Резистин, мкг/мл	ОШ	2,858	3,328
	95% ДИ	1,325–6,166	1,535–7,213
	p	0,007	0,002
ИАП-1, мкг/мл	ОШ	1,186	1,183
	95% ДИ	0,772–1,82	0,758–1,847
	p	0,436	0,458
Окружность талии, см	ОШ	–	1,071
	95% ДИ	–	1,045–1,098
	p	–	< 0,0001

Примечание: ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Обсуждение

Адипонектин — гормон, уровень которого снижается при АО, является антиатерогенным и противовоспалительным фактором, он может способствовать уменьшению эндотелиальной дисфункции, снижению окислительного стресса и усилению экспрессии синтазы эндотелиального оксида азота [10]. Снижение уровня адипонектина у пациентов с ожирением ведет к формированию АГ вследствие эндотелиальной дисфункции и увеличения артериальной жесткости [11]. В нашем исследовании уровень адипонектина был снижен у людей с АГ, что согласуется с другими авторами. Так, М. Е. Стаценко и М. В. Деревянченко (2019) в своем исследовании указали на негативное влияние гипoadипонектинемии на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий и величину сосудистого возраста у больных АГ при сочетании ее с ожирением [12].

Липокалин-2 — важный биомаркер процессов, которые связаны с воспалением и окислительным стрессом. По данным А. К. Guzman и соавторов, уровни липокалина-2 коррелируют со степенью ожирения и, в свою очередь, с внутренней артериальной жесткостью и скоростью пульсовой волны [13]. В нашем случае липокалин-2 был снижен у па-

циентов с АГ, особенно эта разница заметна между подгруппами без АО. Данные отличия могут быть связаны с гендерными особенностями, так как в исследовании А. К. Guzman и соавторов в основном участвовали женщины.

Адипсин в значительных количествах синтезируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами, опосредованно участвует в иммунном ответе, миграции клеток, дифференцировке адипоцитов и инсулинорезистентности. Адипсин является основным связующим звеном между жировыми клетками, ожирением и функцией β -клеток [14]. Патологическая роль адипсина в ССЗ изучена мало. Т. Ohtsuki и соавторы (2019) показали, что более высокие уровни адипсина связаны со смертью от всех причин и с повторной госпитализацией у пациентов с ишемической болезнью сердца [15]. В нашем исследовании высокие уровни адипсина были связаны с развитием АГ в молодом возрасте, особенно высокие уровни были у пациентов с АГ в сочетании с АО.

Резистин играет важную роль в формировании сосудистых нарушений, он стимулирует воспаление и активирует эндотелий и пролиферацию гладкомышечных клеток [16]. По данным Е. Н. Смирновой и С. Г. Шульгиной (2016) [17], повышенный уровень

АД при ожирении сопровождался высоким уровнем резистина. Авторы высказали предположение, что резистин может быть рассмотрен в качестве неблагоприятного маркера метаболических нарушений у больных АГ независимо от наличия ожирения. В нашем исследовании уровень резистина не отличался в исследуемых подгруппах, хотя в логистическом анализе проявил себя как значимый фактор, влияющий на развитие АГ в молодом возрасте.

ИАП-1 способствует прикреплению липоцитов к межклеточным структурам, он снижает активность антигемостатических механизмов сосудистой стенки и плазмы. Это сочетается с продукцией адипоцитами фибриногена и других протромботических регуляторов и может способствовать АГ. По данным А. Е. Вое и соавторов (2013), фармакологическое ингибирование ИАП-1 защищает от развития гипертензии, гипертрофии сердца и периаортального фиброза у мышей с ингибированием синтазы оксида азота [18]. В нашем случае ИАП-1 оказался самым высоким у пациентов с сочетанием АГ и АО, что указывает на значимость этого показателя в развитии АГ и согласуется с данными А. Е. Вое и соавторов (2013).

У молодых пациентов с наличием АГ выявляется дисбаланс адипокинов по сравнению со здоровыми ровесниками, на фоне АО эти сдвиги наиболее выражены.

В данной статье представлено одномоментное исследование, для уточнения риска развития АГ в соответствии с изучаемыми биомаркерами требуется дальнейшее проспективное наблюдение за обследованными.

Заключение

Таким образом, из изученных нами адипокинов повышенный уровень адипсина и сниженный адипонектина и липокалина-2 могут способствовать развитию АГ у молодых людей до 45 лет и могут служить в качестве потенциальных биомаркеров для выявления ранней АГ. В целом исследования в этой области позволят создавать аналитические модели, позволяющие путем определения ряда биомолекул выявлять среди трудоспособного населения пациентов с риском развития АГ в молодом возрасте, для дальнейшего проведения профилактических мероприятий, таких как коррективка адипокинового профиля и коррекции модифицируемых факторов риска.

Финансирование / Funding

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», регистрационный № 122031700094–5 и в рамках гранта РНФ № 21–15–00022. / The work was carried out within the framework of the state task “Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, registration No 122031700094–5 and within the framework of the RNF grant No 21–15–00022.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кисляк О. А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в свете современных рекомендаций и результатов наблюдательных исследований. Кардиология. 2015;55(5):95–99 [Kislyak OA. Treatment of hypertension in patients with high cardiovascular risk in light of current guidelines and the results of observational studies. Kardiologiya. 2015;55(5):95–99. In Russian].
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146–e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
3. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes Rev. 2015;16(1):1–12. doi:10.1111/obr.12229
4. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. The global burden of disease study 2015 and blood pressure, blood pressure. 2017;26(1):1. doi:10.1080/08037051.2016.1267557
5. Bryan W, Giuseppe M, Wilko S, Rosei A, Azizi E, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
6. WHO Obesity-and-overweight. 9 June 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
7. Воевода М. И., Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Травникова Н. Ю., Денисова Д. В. Распространенность компонентов метаболического синдрома у лиц молодого возраста. Атеросклероз. 2015;11(4):56–61 [Voevoda MI, Kovalkova NA, Ragino YuI, Travnikova NYu, Denisova DV. Prevalence of metabolic syndrome components in young adults. Atherosclerosis = Atherosclerоз. 2015;11(4):56–61. In Russian].
8. Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D et al. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. Hypertension. 2016;67(2):294–300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949
9. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. In Russian].

10. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential. *Endocrinology*. 2017;158(7):2022–2034. doi:10.1210/en.2016-1765

11. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268 [Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: the main pathophysiological mechanisms. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268. In Russian].

12. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The condition of the main arteries, vascular age in patients with hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Russ J Cardiol*. 2019;24(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11. In Russian].

13. Guzmán AK, Manzano FJ, Rubio MA, Somoza B, Gil M, Díaz V et al. Lipocalin-2 correlates with arterial stiffness in obese patients. *J Hypertens*. 2021;39:e109. doi:10.1097/01.hjh.0000745520.21980.d2

14. Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. 2014;158(1):41–53. doi:10.1016/j.cell.2014.06.005

15. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T et al. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e013716. doi:10.1161/JAHA.119.013716

16. Вербовой А. Ф., Цанова И. А., Шаронова Л. А. Резистин: биологические и патофизиологические эффекты. *Клиническая медицина*. 2017;95(4):322–327. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-4-322-327 [Verbovoy AF, Tsanova IA, Sharonova LA. Resistin: biological and pathophysiological effects. *Clin Med*. 2017;95(4):322–327. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-4-322-327. In Russian].

17. Смирнова Е. Н., Шульгина С. Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(4):382–388. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388 [Smirnova EN, Shulgina SG. Dynamics of the level of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin during weight loss in patients with arterial hypertension associated with obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(4):382–388. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388. In Russian].

18. Boe A, Eren M, Murphy S, Kamide C, Ichimura A, Terry D et al. Plasminogen activator inhibitor-1 antagonist TM5441 attenuates *N* ω -nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension and vascular senescence. *Circulation*. 2013;128(21):2318–2324. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003192

Информация об авторах

Полонская Яна Владимировна — старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000–0002–3538–0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru;

Каштанова Елена Владимировна — заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал

ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000–0003–2268–4186, e-mail: elekashtanova@yandex.ru;

Стахнёва Екатерина Михайловна — старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000–0003–0484–6540, e-mail: stahneva@yandex.ru;

Шрамко Виктория Сергеевна — научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000–0002–0436–2549, e-mail: nosova@211.ru;

Садовский Евгений Викторович — младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000–0001–7350–534X, e-mail: stinger000@mail.ru;

Щербаква Лилия Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID:0000–0001–9270–9188, e-mail: 9584792@mail.ru;

Худякова Алена Дмитриевна — заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000–0001–7875–1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, руководитель ФГБНУ ФИЦ ИЦГ СО РАН, ORCID: 0000–0002–4936–8362, e-mail: ragino@mail.ru.

Author information

Yana V. Polonskaya, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0002–3538–0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru;

Elena V. Kashtanova, Head, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0003–2268–4186, e-mail: elekashtanova@yandex.ru;

Ekaterina M. Stakhneva, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0003–0484–6540, e-mail: stahneva@yandex.ru;

Victoria S. Shramko, Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0002–0436–2549, e-mail: nosova@211.ru;

Evgeny V. Sadovski, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0001–7350–534X, e-mail: stinger000@mail.ru;

Lilia V. Shcherbakova, Senior Researcher, Laboratory of Clinical and Population Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0001–9270–9188, e-mail: 9584792@mail.ru;

Alyona D. Khudyakova, Head, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0001–7875–1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Yulia I. Ragino, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS, ORCID: 0000–0002–4936–8362, e-mail: ragino@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.03(571.17)

Генетические подходы в выборе терапии артериальной гипертензии у населения Горной Шории

Т. А. Мулерова^{1, 2}, Н. И. Морозова³,
Е. Д. Баздырев¹, Т. Ф. Газиев¹, Е. В. Индукаева¹,
Д. П. Цыганкова¹, О. В. Нахратова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

³ Частное учреждение здравоохранения «Больница «РЖД — Медицина» города Новокузнецк, Новокузнецк, Россия

Контактная информация:

Мулерова Татьяна Александровна,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.
Тел.: 8 (3843) 32-45-29.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.09.22 и принята к печати 19.09.22.

Резюме

Цель исследования — определить прогностическую роль полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии (АГ) в эффективности антигипертензивной терапии у населения Горной Шории с учетом этнического фактора. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужила популяция коренных (шорцев) и некоренных жителей Горной Шории. В первый этап исследования (2013–2017 годы) сплошным методом включен 901 человек коренной национальности и 508 человек некоренной национальности. Выделена группа пациентов с АГ — 367 (40,7%) шорцев и 230 (45,3%) представителей некоренного этноса. Во втором этапе исследования приняло участие 525 больных с АГ (317 шорцев, 208 некоренных представителей). Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010), кардиологом назначалась антигипертензивная терапия. Повторный осмотр включенных в проспективный этап исследования больных АГ проводился через месяц, 3 месяца и 6 месяцев фельдшером местного фельдшерско-акушерского пункта и через 12 месяцев кардиологом. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с. 803T > C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (с. 677C > T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В когорте шорцев минорный аллель D гена *ACE* и благоприятный аллель A гена *AGTR1* были ассоциированы со снижением артериального давления (АД) на фоне 2-компонентной терапии АГ с использованием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с диуретиком (отношение шансов (ОШ) = 5,01 и ОШ = 6,28). Носительство мутантного аллеля D гена *ACE* на фоне 3-компонентной терапии (блокатор РААС, блокатор кальциевых каналов (БКК), диуретик) также определяло достижение целевого уровня АД (ОШ = 3,11). В когорте некоренной национальности аллель A гена *AGTR1* оказался связан с положительной динамикой показателей АД на фоне другой комбиниро-

ванной терапии блокатором РААС с БКК (ОШ = 5,38). **Заключение.** Учет этнической принадлежности, генетических особенностей пациента при выборе лекарственных средств является ключевым моментом в эффективности терапии пациентов с АГ. Возможность применения фармакогенетики в практике кардиолога открывает перспективные направления и имеет большое будущее.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность антигипертензивной терапии, фармакогенетика, этнические группы

Для цитирования: Мулерова Т. А., Морозова Н. И., Баздырев Е. Д., Газиев Т. Ф., Индукаева Е. В., Цыганкова Д. П., Нахратова О. В. Генетические подходы в выборе терапии артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):58–67. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-58-67

Genetic approaches in the choice of therapy for hypertension in the population of Mountain Shoria

T. A. Mulerova^{1,2}, N. I. Morozova³,
E. D. Bazdyrev¹, T. F. Gaziev¹, E. V. Indukaeva¹,
D. P. Tsygankova¹, O. V. Nakhratova¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

³ Hospital “Russian Railways — Medicine”, Novokuznetsk, Russia

Corresponding author:

Tatyana A. Mulerova,
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo,
650002 Russia.
Phone: 8 (3843) 32-45-29.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

Received 12 September 2022;
accepted 19 September 2022.

Abstract

Objective. To determine the prognostic role of the polymorphism of candidate genes for hypertension (HTN) in the effectiveness of antihypertensive therapy in the population of Mountain Shoria, taking into account the ethnic factor. **Design and methods.** The material for the study was the population of indigenous (Shors) and non-indigenous inhabitants of Mountain Shoria. In the first stage of the study (2013–2017), 901 indigenous people and 508 non-indigenous people were included in the continuous method. A group of patients with HTN was identified — 367 (40,7%) shors and 230 (45,3%) representatives of non-indigenous ethnic group. The second stage of the study involved 525 patients with HTN (317 shors, 208 non-indigenous representatives). According to the recommendations of National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010), antihypertensive therapy was prescribed by a cardiologist. A re-examination of patients with HTN included in the prospective stage of the study was carried out after a month, 3 months and 6 months by a paramedic of the local feldsher-obstetric center and after 12 months by a cardiologist. Gene polymorphism *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c. 803T > C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c. 677C > T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) were tested using polymerase chain reaction. **Results.** In the Shors cohort, the minor allele D of the *ACE* gene and the favorable allele A of the *AGTR1* gene were associated with a significant decrease in blood pressure (BP) with the 2-component therapy for HTN using blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with a diuretic (odds ratio (OR) = 5,01 and OR = 6,28). The carriage of the mutant allele D of the *ACE* gene in subjects with the 3-component therapy (RAAS blocker, calcium channel blocker (CCB), diuretic) also determined the achievement of the target BP level (OR = 3,11). In the cohort of non-indigenous nationality,

allele A of the *AGTR1* gene was associated with positive dynamics of BP with the use of another combination therapy with a RAAS blocker and CCB (OR = 5,38). **Conclusions.** Taking into account the ethnicity, genetic characteristics of the patient when choosing drugs is a key point in the effectiveness of therapy in HTN patients. The possibility of using pharmacogenetics in the practice of a cardiologist opens up promising areas and has a great future.

Key words: hypertension, effectiveness of antihypertensive therapy, pharmacogenetics, ethnic groups

For citation: Mulerova TA, Morozova NI, Bazdyrev ED, Gaziev TF, Indukaeva EV, Tsygankova DP, Nakhratova OV. Genetic approaches in the choice of therapy for hypertension in the population of Mountain Shoria. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):58–67. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-58-67

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как между уровнем артериального давления (АД) и появлением сердечно-сосудистых катастроф существует прямая взаимосвязь [1]. Основной задачей в лечении пациентов с АГ считается достижение целевого уровня АД. Активные меры вторичной профилактики позволяют уменьшить развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертность от болезней системы кровообращения [2].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) / Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) (2018) [3] и Российских рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [4] указано, что все пять основных классов антигипертензивных препаратов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики — одинаково эффективны для контроля АД [5]. Несмотря на то, что в арсенале врача огромный выбор антигипертензивных средств, доля пациентов с неуправляемым АД с каждым годом увеличивается. Более того, по мнению ряда авторов, у 10–45 % больных применение лекарственных препаратов оказывается неэффективным [6, 7]. На сегодняшний день известно множество причин, которые могут составлять основу различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (печени, почек и так далее), этиология и характер течения основного заболевания, сопутствующая терапия. АД регулируют несколько физиологических систем, и вариации генов, вовлеченных в эти системы, могут объяснять усиление или ослабление реакции снижения АД на антигипертензивную терапию [8].

За последнее десятилетие наши знания в области фармакогенетики заболеваний сердечно-сосудистой системы значительно расширились. Современная медицинская наука с позиций молекулярно-генетических аспектов АГ выявляла связи эффектив-

ности терапии с особенностями генетического тестирования [8–11]. Фармакогенетическая оценка, включающая однонуклеотидные полиморфизмы, позволяла предсказать, какие группы препаратов будут максимально полезны у конкретного пациента. Многочисленные исследования неоднократно демонстрировали связи генов-кандидатов с изменением фармакологического ответа на различные антигипертензивные препараты [12–14]. Поскольку частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров значительно варьируют в зависимости от этнической принадлежности, то и фармакогенетический ответ на терапию будет отличаться у лиц различных национальностей. Эти данные, несомненно, открывают новые возможности для подбора персонализированной терапии больному АГ с целью достижения более быстрого снижения АД до целевого уровня, защиты органов-мишеней, повышения качества жизни и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8].

Цель исследования — определить прогностическую роль полиморфизма генов-кандидатов АГ в эффективности антигипертензивной терапии у населения Горной Шории с учетом этнического фактора.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила популяция коренных (шорцев) и некоренных жителей Горной Шории, проживающих в отдаленных поселках Ортон и Усть-Кабырза и поселке городского типа Шерегеш юга Кемеровской области. Первый этап исследования, который был проведен в 2013–2017 годах, заключался в осмотре сплошным методом населения 18 лет и старше. Программа обследования одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (Кемерово). В исследование был включен 901 человек коренной национальности и 508 человек некоренной национальности. Общий план диагностических мероприятий включал: клинический осмотр; антропометрию (оценка индекса массы тела, окружности талии); запись электрокардиограммы; проведение эхокардиографии; биохимический ана-

лиз крови с определением показателей липидного обмена, креатинина, глюкозы. АД измеряли автоматическим прибором OMRON (Япония) после 10-минутного отдыха в положении сидя на правой руке не менее трех раз. Минимальное значение АД принималось за его уровень. После клинического осмотра выделена группа пациентов с АГ — 367 (40,7%) шорцев и 230 (45,3%) представителей некоренного этноса.

Исследование молекулярно-генетических показателей *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с. 803T > C, rs699), *AGTR 1* (A1166C, rs5186), *ADRB 1* (с. 145A > G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (с. 677C > T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS 3* (VNTR, 4b/4a) включало в себя: выделение ДНК из венозной крови обследуемого пациента методом фенол-хлороформной экстракции, определение однонуклеотидных полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real time PCR) (использовали зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе Applied Biosystems

7900HT (ABI 7900HT), проведение процедуры строго соответствовало протоколу фирмы-производителя.

Критерии включения во второй этап исследования: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, наличие подтвержденной АГ, отсутствие предшествующей регулярной антигипертензивной терапии, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. С учетом критериев включения в исследовании приняли участие 525 больных с АГ (317 шорцев, 208 некоренных представителей). Средний возраст в когорте шорцев составил $59,1 \pm 12,6$ года, в когорте некоренной национальности — $58,5 \pm 11,7$ года ($p = 0,563$). АГ 1-й степени была диагностирована в 50,8% случаев у шорцев и в 62,0% случаев у представителей некоренной национальности ($p = 0,008$); АГ 2-й степени — 29,0% и 25,0% ($p = 0,312$); АГ 3-й степени — 20,2% и 13,0% ($p = 0,033$). Характеристика больных, включенных в исследование в зависимости от этнической принадлежности, представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С УЧЕТОМ ЭТНИЧЕСКОГО ФАКТОРА

Фактор риска	Коренное население, n = 317	Некоренное население, n = 208	p-значение
Возраст, годы, M ± SD	59,1 ± 12,6	58,5 ± 11,7	0,563
Курение, n (%)	89 (28,1)	51 (24,5)	0,385
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	26,7 ± 5,6	30,9 ± 6,5	0,0001
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	88 (27,8)	103 (49,5)	0,0001
ОТ, см, M ± SD	87,5 ± 12,2	97,3 ± 15,0	0,0001
ОТ ≥ 80 см у жен и ≥ 94 см у муж, n (%)	115 (36,3)	118 (56,7)	0,0001
САД, мм рт. ст., M ± SD	157,6 ± 19,0	150,7 ± 18,4	0,0001
ДАД, мм рт. ст., M ± SD	92,8 ± 11,3	90,5 ± 12,4	0,028
ОХС, ммоль/л, M ± SD	5,80 ± 1,25	5,89 ± 1,37	0,474
ОХС > 5,0 ммоль/л, n (%)	237 (74,8)	164 (78,8)	0,281
ХС ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,49 ± 1,06	3,50 ± 1,00	0,917
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, n (%)	197 (62,1)	143 (68,8)	0,181
ХС ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,43 ± 0,53	1,21 ± 0,36	0,0001
ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л у жен, < 1,0 ммоль/л у муж, n (%)	80 (25,2)	94 (45,2)	0,0001
ТГ, ммоль/л, M ± SD	1,68 ± 1,49	2,25 ± 1,55	0,0001
ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)	94 (29,7)	117 (56,3)	0,0001
Глюкоза, ммоль/л, M ± SD	5,82 ± 1,79	6,18 ± 1,95	0,057
↑Глюкоза плазмы натощак, n	52 (16,4)	36 (17,3)	0,876
НТГ, n (%)	28 (8,8)	22 (10,6)	0,481
СД, n (%)	55 (17,3)	48 (23,1)	0,113

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; 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; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет.

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С УЧЕТОМ ЭТНИЧЕСКОГО ФАКТОРА**

Ген	Генотип	n	Коренное население n (%)	n	Некоренное население n (%)	p-значение
Ген <i>ACE</i> , rs4340	I/I	201	98 (48,8)	158	46 (29,1)	0,0002
	I/D		74 (36,8)		86 (54,4)	0,0001
	D/D		29 (14,4)		26 (16,5)	0,596
Ген <i>AGT</i> , rs699	T/T	205	61 (29,8)	94	39 (41,5)	0,046
	T/C		97 (47,3)		28 (29,8)	0,004
	C/C		47 (22,9)		27 (28,7)	0,281
Ген <i>AGTR1</i> , rs5186	A/A	230	141 (61,3)	106	60 (56,6)	0,414
	A/C		74 (32,2)		24 (22,6)	0,074
	C/C		15 (6,5)		22 (20,8)	0,0001
Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133	C/C	201	134 (66,6)	167	78 (46,7)	0,0001
	C/T		59 (29,4)		56 (33,5)	0,389
	T/T		8 (4,0)		33 (19,8)	0,0001
Ген <i>eNOS</i> , VNTR, 4b/4a	4b/4b	181	135 (74,6)	155	98 (63,3)	0,024
	4b/4a		42 (23,2)		43 (27,7)	0,340
	4a/4a		4 (2,2)		14 (9,0)	0,006

Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010), кардиологом назначалась антигипертензивная терапия. Использовались следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — эналаприл 10–20 мг; антагонисты рецепторов ангиотензина II — лозартан 50–100 мг; БКК — амлодипин 5–10 мг; диуретики — индапамид-ретард 1,5 мг. Монотерапия любым блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) встречалась у 5,1% шорцев (16 человек) и у 5,3% лиц некоренной национальности (11 человек), $p = 0,903$; монотерапия БКК — у 8,5% ($n = 27$) и 3,9% ($n = 8$) соответственно, $p = 0,039$; монотерапия диуретиком — у 9,8% ($n = 31$) и 6,2% ($n = 13$), $p = 0,154$; 2-компонентная терапия блокатором РААС с БКК — у 22,4% ($n = 71$) и 20,2% ($n = 42$), $p = 0,548$; 2-компонентная терапия блокатором РААС с диуретиком — у 44,8% ($n = 142$) и 55,8% ($n = 116$), $p = 0,014$; 3-компонентная терапия, включающая блокатор РААС, БКК и диуретик, — у 9,5% ($n = 30$) и 8,6% ($n = 18$), $p = 0,753$. Повторный осмотр включенных в проспективный этап исследования больных АГ проводился через месяц, 3 месяца и 6 месяцев фельдшером местного фельдшерско-акушерского пункта и через 12 месяцев кардиологом. Эффективным лечением АГ считалось снижение АД до целевого уровня: систолического АД менее 140 мм рт. ст., диастолического АД — менее 90 мм рт. ст.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Проверка согласия распределения количественных показателей с нормальными проводилась при помощи критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения — M и среднего квадратичного (стандартного) отклонения — SD . В случае нормального распределения различия средних количественных показателей были рассчитаны с помощью t -теста Стьюдента между этническими группами; в случае несоответствия — применялись методы непараметрической статистики с оценкой различий по критерию Манна–Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентного выражения. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки отношения шансов (ОШ) применялась многофакторная модель бинарной логистической регрессии. Производился расчет 95-процентных доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с АГ коренной национальности характеризовались более высокими показателями как систолического АД (САД), так и диастолического

АД (ДАД) по сравнению с больными АГ некоренной национальности: $157,6 \pm 19,0$ против $150,7 \pm 18,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$) и $92,8 \pm 11,3$ против $90,5 \pm 12,4$ мм рт. ст. ($p = 0,028$). Антигипертензивная терапия с использованием любой 2-компонентной или 3-компонентной комбинаций приводила к статистически значимому снижению АД в обеих этнических группах. Монотерапия диуретиком оказалась неэффективна, как в когорте шорцев, так и в когорте некоренных представителей. Тогда как монотерапия с использованием либо РААС, либо БКК продемонстрировала значимое снижение показателей САД и ДАД у лиц только коренной национальности (табл. 3). Следует отметить, что монотерапия любой из групп препаратов позволяла достичь целевого уровня АД лишь в небольшом проценте случаев: монотерапия РААС эффективна у лиц коренной национальности в 12,5% случаев, у лиц некоренной национальности — в 0,0% случаев ($p = 0,342$); монотерапия БКК — в 37,0% и 37,5% случаев ($p = 0,981$); монотерапия диуретиками — в 12,9% и 16,7% случаев ($p = 0,749$) соответственно. Двухкомпонентная антигипертензивная терапия

значительно в большем проценте случаев позволяла добиться целевых значений АД: комбинация РААС с БКК менее эффективна у шорцев в сравнении с лицами некоренного этноса: 47,8% против 65,7% ($p = 0,017$); комбинация РААС с диуретиками одинаково эффективна у больных обеих национальных групп: 59,1% и 61,5% ($p = 0,795$). Трехкомпонентная терапия высокоэффективна, как в когорте шорцев, так и у некоренных представителей: 100,0% и 94,4% ($p = 0,192$).

Результаты проведенного исследования показали, что в когорте шорцев у пациентов с аллелем D гена ACE, получавших в качестве антигипертензивной терапии комбинацию блокаторов РААС с диуретиком, отмечено в среднем по группе за период наблюдения снижение САД с $156,2 \pm 18,8$ до $137,0 \pm 18,2$ мм рт. ст. ($\Delta 19,2 \pm 20,3$; $p = 0,0001$); ДАД с $93,7 \pm 9,9$ до $83,5 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($\Delta 10,2 \pm 12,5$; $p = 0,0001$). При этом у носителей аллеля I указанного гена на данной комбинации статистически значимого снижения САД и ДАД не выявлено. Использование монотерапии РААС не приводило к снижению показателей АД, как

Таблица 3

ДИНАМИКА СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МОНОТЕРАПИЕЙ ИЛИ РАЗЛИЧНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ (мм рт. ст.)

Группы препаратов	Осмотр	Коренное население		Некоренное население	
		САД	ДАД	САД	ДАД
Монотерапия блокатором РААС	Осмотр первичный	$162,6 \pm 18,6$	$99,3 \pm 12,2$	$150,1 \pm 14,6$	$92,1 \pm 12,5$
	Осмотр через год	$146,9 \pm 14,1$	$86,4 \pm 8,0$	$146,4 \pm 5,0$	$85,4 \pm 3,4$
	р-значение	0,021	0,016	0,505	0,343
Монотерапия БКК	Осмотр первичный	$153,6 \pm 22,1$	$92,6 \pm 11,9$	$138,1 \pm 11,9$	$86,9 \pm 8,0$
	Осмотр через год	$136,3 \pm 16,6$	$82,9 \pm 9,5$	$133,8 \pm 14,8$	$78,8 \pm 8,3$
	р-значение	0,0003	0,003	0,724	0,371
Монотерапия диуретиком	Осмотр первичный	$151,3 \pm 13,9$	$93,4 \pm 10,2$	$157,5 \pm 29,0$	$90,9 \pm 13,4$
	Осмотр через год	$150,5 \pm 11,1$	$91,5 \pm 5,1$	$152,8 \pm 11,1$	$91,3 \pm 6,5$
	р-значение	0,571	0,677	0,886	0,924
2-компонентная терапия блокатором РААС с БКК	Осмотр первичный	$159,5 \pm 21,3$	$92,8 \pm 12,8$	$148,6 \pm 18,9$	$88,7 \pm 12,6$
	Осмотр через год	$141,5 \pm 19,5$	$83,4 \pm 9,7$	$135,5 \pm 17,0$	$81,8 \pm 9,0$
	р-значение	0,0001	0,0001	0,0001	0,0002
2-компонентная терапия блокатором РААС с диуретиком	Осмотр первичный	$156,1 \pm 17,8$	$92,6 \pm 10,0$	$152,1 \pm 18,0$	$91,2 \pm 12,3$
	Осмотр через год	$141,0 \pm 18,1$	$85,0 \pm 8,8$	$136,8 \pm 15,7$	$83,8 \pm 8,8$
	р-значение	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
3-компонентная терапия блокатором РААС, БКК и диуретиком	Осмотр первичный	$158,0 \pm 22,1$	$94,7 \pm 11,1$	$153,5 \pm 15,5$	$90,0 \pm 13,3$
	Осмотр через год	$125,4 \pm 8,0$	$77,2 \pm 4,0$	$127,5 \pm 8,8$	$76,6 \pm 5,6$
	р-значение	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БКК — блокатор кальциевых каналов.

у носителей аллеля I, так и аллеля D. Применение 2-компонентной терапии с использованием блокаторов РААС с БКК и 3-компонентной терапии приводило к статистически значимому снижению САД и ДАД, однако различий в зависимости от полиморфизма гена *ACE* не выявлено. В когорте некоренной национальности монотерапия РААС также не приводила к значимому снижению показателей АД, вне зависимости от полиморфизма гена *ACE*. У пациентов с аллелем D, получавших комбинированную терапию (блокатор РААС и БКК), выявлено в среднем по группе за 5 лет наблюдения снижение САД с $146,3 \pm 19,5$ до $132,1 \pm 20,4$ мм рт. ст. ($\Delta 14,2 \pm 21,9$; $p = 0,006$); ДАД с $92,8 \pm 11,6$ до $80,9 \pm 11,0$ мм рт. ст. ($\Delta 11,8 \pm 12,6$; $p = 0,003$), в то время как у лиц с аллелем I значимого снижения не установлено. Использование комбинации блокаторов РААС с диуретиком и тройной терапии высокоэффективно, но различий у носителей аллелей I и D не получено.

Проспективное эпидемиологическое исследование в Горной Шории не продемонстрировало различий по достижению целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма гена *AGT*.

Полиморфизм гена *AGTR1* показал этнические различия в эффективности лечения АГ на антигипертензивных комбинациях. Так, в когорте шорцев у лиц с благоприятным аллелем A при использовании комбинации блокаторов РААС с диуретиком отмечалась значимая положительная динамика показателей САД с $158,9 \pm 20,3$ до $135,2 \pm 17,2$ мм рт. ст. ($\Delta 23,7 \pm 22,2$; $p = 0,0001$) и ДАД с $94,2 \pm 11,4$ до $82,7 \pm 8,4$ мм рт. ст. ($\Delta 11,4 \pm 13,2$; $p = 0,0001$) при отсутствии статистической динамики у носителей аллеля C. В то время как в когорте некоренной национальности пациенты с аллелем A на фоне комбинации блокаторов РААС с БКК достигали значимого снижения показателей САД с $159,0 \pm 24,5$ до $129,6 \pm 24,7$ мм рт. ст. ($\Delta 29,4 \pm 19,7$; $p = 0,034$) и ДАД с $99,0 \pm 2,2$ до $76,8 \pm 10,5$ мм рт. ст. ($\Delta 22,2 \pm 10,0$; $p = 0,034$) при отсутствии статистической динамики у носителей аллеля C. Монотерапия РААС оказалась неэффективна, 3-компонентная терапия высокоэффективна в обеих национальных группах, вне зависимости от полиморфизма гена *AGTR*.

У лиц коренного этноса полиморфизм генов-кандидатов *MTHFR* и *eNOS*, кодирующих компоненты эндотелиальной системы, не определял эффективность антигипертензивной терапии. У лиц некоренной национальности выявлены некоторые тенденции. У пациентов с прогностически благоприятным аллелем C гена *MTHFR*, получавших в качестве антигипертензивной терапии комбинацию блокаторов РААС с БКК, отмечено в среднем

по группе за период наблюдения снижение САД с $149,2 \pm 21,7$ до $139,4 \pm 18,1$ мм рт. ст. ($\Delta 9,9 \pm 18,9$; $p = 0,052$); ДАД с $92,4 \pm 12,4$ до $83,8 \pm 9,8$ мм рт. ст. ($\Delta 8,5 \pm 13,3$; $p = 0,054$), в то время как у респондентов с минорным аллелем T значимого уменьшения АД не получено. Добавление диуретика к блокаторам РААС определяло снижение показателей АД у носителей аллеля 4b гена *eNOS*: САД с $151,4 \pm 21,3$ до $145,3 \pm 17,6$ мм рт. ст. ($\Delta 16,1 \pm 18,5$; $p = 0,059$); ДАД с $90,9 \pm 9,9$ до $85,1 \pm 8,4$ мм рт. ст. ($\Delta 8,8 \pm 9,6$; $p = 0,055$).

Логистический регрессионный анализ с введением поправок на пол, возраст и факторы сердечно-сосудистого риска продемонстрировал связи кандидатных генов с достижением целевого уровня АД у лиц различной этнической принадлежности в зависимости от антигипертензивной терапии. Так, в когорте шорцев минорный аллель D гена *ACE* и благоприятный аллель A гена *AGTR1* были ассоциированы со снижением АД на фоне 2-компонентной терапии АГ с использованием блокаторов РААС с диуретиком [ОШ = 5,01; 95% ДИ (1,72–14,60)] и [ОШ = 6,28; 95% ДИ (1,14–7,38)]. Носительство мутантного аллеля D гена *ACE* на фоне 3-компонентной терапии (блокатор РААС, БКК, диуретик) также определяло достижение целевого уровня АД [ОШ = 3,11; 95% ДИ (1,51–6,40)]. В когорте некоренной национальности аллель A гена *AGTR1* оказался связан с положительной динамикой показателей АД на фоне другой комбинированной терапии блокатором РААС с БКК [ОШ = 5,38; 95% ДИ (1,08–27,14)].

Обсуждение

Персонафицированная антигипертензивная терапия представляет собой новый рубеж в лечении АГ. Генетические факторы влияют не только на повышение АД, но и на индивидуальную вариабельность ответа на лечение [9]. При этом именно наследственные особенности пациентов определяют до 50% неблагоприятных фармакологических ответов [10, 11]. Многие исследователи неоднократно подчеркивают, что эффективность и переносимость препаратов имеют индивидуальные различия вследствие генетической гетерогенности такого многофакторного заболевания, как АГ [9–12]. Представители различных национальных когорт по-разному отвечают на одни и те же группы антигипертензивных препаратов, что доказывает необходимость учета этногенетических аспектов в клинической практике [13].

Эпидемиологическое исследование в Горной Шории в очередной раз доказало, что полиморфизм генов-кандидатов АГ является фактором, который может предопределять особенности индивидуаль-

ного ответа на антигипертензивную терапию. В когорте шорцев у пациентов, носителей мутантного аллеля D гена *ACE* в условиях выбранного режима медикаментозной терапии блокатором РААС с диуретиком установлено статистически значимое снижение АД по сравнению с пациентами с отсутствием указанного аллеля. При этом носительство аллеля D гена-кандидата *ACE* ассоциировано с достижением целевого уровня АД при назначении либо 2-компонентной терапии (блокатор РААС с диуретиком), либо 3-компонентной терапии (блокатор РААС, диуретик и БКК). В когорте некоренной национальности снижение АД установлено для носителей аллеля D гена *ACE*, но при условии другой комбинации препаратов — блокатор РААС с БКК. Именно минорный, мутантный генотип D/D указанного гена ассоциирован с АГ у лиц различных национальностей [13–16]. В северной провинции Китая (n = 2040) с риском развития АГ оказался связан аллель D гена *ACE* [ОШ = 1,443; 95% ДИ (1,273–1,636)] [14]. Аналогичная закономерность установлена в популяции индейцев [ОШ = 2,225; 95% ДИ (1,130–4,370)] [15]. Для населения Пакистана выявлена ассоциация прогностически неблагоприятного генотипа D/D с повышенным уровнем САД [16]. Минорный генотип повышал восприимчивость к АГ у поселенцев Африки [17]. Многочисленные исследования демонстрируют статистически значимое снижение показателей АД у носителей прогностически неблагоприятного аллельного варианта гена-кандидата *ACE*. Данная закономерность установлена для популяций малайцев [18], греков [19] и китайцев [20]. В исследовании S. Gupta и соавторов (2015) доказана антигипертензивная эффективность рамиприла у респондентов, имеющих генотип D/D [21].

Метаанализ S. E. Mabhida и соавторов (2021), оценивающий 2784 статьи, продемонстрировал усиление активности рецепторов, являющихся мишенями для антигипертензивных лекарственных средств в зависимости от полиморфизма генов РААС [12]. Носители аллеля C гена *AGTR1* в процессе старения более подвержены повышению жесткости артерий, особенно после 55 лет, в сравнении с носителями аллеля A [22]. В связи с этим среди лиц гомозиготного генотипа A/A указанного гена реже встречалась АГ. В настоящей работе при обследовании населения Горной Шории в обеих этнических группах аллель A гена *AGTR1* был ассоциирован со снижением АД и достижением целевого уровня при использовании комбинации препаратов блокатор РААС с диуретиком в когорте шорцев и блокатор РААС с БКК в когорте некоренной национальности. Обследование китайской популяции также доказало

лучшую эффективность антигипертензивной терапии у носителей дикого типа гомозиготного по A/A [23]. Y. Sun и соавторы (2014) продемонстрировали аналогичные результаты при назначении схемы лечения с включением кандесартана: процент снижения САД оказался выше в группе обследованных с аллелем A [24]. Однако несколько исследований последних лет выявили другую закономерность. Y. Liu и соавторы (2022) [25] установили лучший контроль АД при использовании блокатора РААС валсартана у респондентов с аллелем C [ОШ = 2,836; 95% ДИ (1,199–6,705)]. H. Dong и соавторы (2021) у лиц мужского пола с генотипами A/C и C/C гена *AGTR1* (1166A > C) доказали более выраженный антигипертензивный эффект, чем у лиц с генотипом AA [26].

Таким образом, можно сделать вывод, что у населения Горной Шории генетические полиморфизмы могут влиять на лекарственные реакции через гены, участвующие в патогенезе АГ, при этом необходимо учитывать этническую принадлежность конкретного пациента.

Заключение

По мере накопления знаний в области фармакогенетики стали выявляться расово-этнические особенности в распространенности генетических полиморфизмов, при этом частота носительства полиморфных маркеров может существенно различаться у представителей разных рас и народов. Учет этнической принадлежности, генетических особенностей пациента при выборе лекарственных средств является ключевым моментом в эффективности терапии пациентов с АГ.

Возможность применения фармакогенетики в практике кардиолога открывает перспективные направления и имеет большое будущее. Антигипертензивная терапия, заключающаяся в индивидуализированном выборе препарата на основе генотипа, является наиболее эффективной, позволяет сократить сроки достижения целевого уровня АД, помочь избежать возникновения серьезных нежелательных явлений, а также снизить затраты на лечение.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кисляк О. А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в свете современных рекомендаций и результатов наблюдательных исследований. Кардиология. 2015;55(5):95–99 [Kislyak OA. Treatment of hypertension in patients with high cardiovascular risk in light of current guidelines and the results of observational studies. *Kardiologiya*. 2015;55(5):95–99. In Russian].
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
3. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16(1):1–12. doi:10.1111/obr.12229
4. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. The global burden of disease study 2015 and blood pressure, blood pressure. 2017;26(1):1. doi:10.1080/08037051.2016.1267557
5. Bryan W, Giuseppe M, Wilko S, Rosei A, Azizi E, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
6. WHO Obesity-and-overweight. 9 June 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
7. Воевода М. И., Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Травникова Н. Ю., Денисова Д. В. Распространенность компонентов метаболического синдрома у лиц молодого возраста. Атеросклероз. 2015;11(4):56–61 [Voevoda MI, Kovalkova NA, Ragino Yul, Travnikova NYu, Denisova DV. Prevalence of metabolic syndrome components in young adults. *Atherosclerosis = Atherosclerоз*. 2015;11(4):56–61. In Russian].
8. Zachariah JP, Hwang S, Hamburg NM, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D et al. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. *Hypertension*. 2016;67(2):294–300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949
9. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. In Russian].
10. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential. *Endocrinology*. 2017;158(7):2022–2034. doi:10.1210/en.2016-1765
11. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268 [Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: the main pathophysiological mechanisms. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268. In Russian].
12. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The condition of the main arteries, vascular age in patients with hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Russ J Cardiol*. 2019;24(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11. In Russian].
13. Guzmán AK, Manzano FJ, Rubio MA, Somoza B, Gil M, Díaz V et al. Lipocalin-2 correlates with arterial stiffness in obese patients. *J Hypertens*. 2021;39:e109. doi:10.1097/01.hjh.00000745520.21980.d2
14. Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. 2014;158(1):41–53. doi:10.1016/j.cell.2014.06.005
15. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T et al. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e013716. doi:10.1161/JAHA.119.013716
16. Вербовой А. Ф., Цанова И. А., Шаронова Л. А. Резистин: биологические и патофизиологические эффекты. Клиническая медицина. 2017;95(4):322–327. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-4-322-327 [Verbovoy AF, Tsanova IA, Sharonova LA. Resistin: biological and pathophysiological effects. *Clin Med*. 2017;95(4):322–327. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-4-322-327. In Russian].
17. Смирнова Е. Н., Шульгина С. Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):382–388. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388 [Smirnova EN, Shulgina SG. Dynamics of the level of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin during weight loss in patients with arterial hypertension associated with obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(4):382–388. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388. In Russian].
18. Boe A, Eren M, Murphy S, Kamide C, Ichimura A, Terry D et al. Plasminogen activator inhibitor-1 antagonist TM5441 attenuates N^{ω} -nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension and vascular senescence. *Circulation*. 2013;128(21):2318–2324. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003192

Информация об авторах

Мулерова Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии НГИУВ — Филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-0657-4668, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

Морозова Наталья Игоревна — врач-кардиолог поликлиники № 1 ЧУЗ «Больница РЖД — Медицина» города Новокузнецк, ORCID: 0000-0001-9463-4183, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru;

Баздырев Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ведущий специалист отдела организации инновационных и клинических исследований ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru;

Газиев Тимур Фларитович — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0003-3840-744X, e-mail: gaziev.tim@yandex.ru;

Индукеева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0002-6911-6568, e-mail: indelen@mail.ru;

Цыганкова Дарья Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru;

Нахратова Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru.

Author information

Tatyana A. Mulerova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Professor, Chair of Cardiology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, ORCID: 0000-0002-0657-4668, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

Natalia I. Morozova, MD, Cardiologist, Out-patient Clinic № 1, Hospital “Russian Railways — Medicine”, ORCID: 0000-0001-9463-4183, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru;

Evgeny D. Bazdyrev, MD, PhD, Head, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru;

Timur F. Gaziev, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0003-3840-744X, e-mail: gaziev.tim@yandex.ru;

Elena V. Indukaeva, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-6911-6568, e-mail: indelen@mail.ru;

Daria P. Tsygankova, Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru;

Olga V. Nakhratova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-006.488:612.11

Современная диагностика феохромоцитомы и параганглиомы. Фокус на хромогранин А

Е. Н. Кравчук¹, У. А. Цой¹, А. С. Крук²,
Е. Ю. Васильева¹, Е. Н. Гринева¹

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

² Федеральная сеть многопрофильных клиник Клиника
Фомина, ООО «КДФ-СПБ», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кравчук Екатерина Никодимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
Тел.: 8 (812) 702-37-49.
E-mail: kravchuke@gmail.com

Статья поступила в редакцию
08.09.22 и принята к печати 19.09.22.

Резюме

Цель исследования — проанализировать результаты определения хромогранина А в крови, выполненного в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, у пациентов с подтвержденным диагнозом феохромоцитомы/параганглиомы (ФПГЛ) и у пациентов с отсутствием данных о нейроэндокринной опухоли (НЭО) по результатам комплексного обследования и определить возможности данного метода в диагностике ФПГЛ. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Были изучены электронные истории болезни пациентов, которым в период с 2015 по 2021 год было выполнено исследование хромогранина А в крови. Пациенты, включенные в анализ, были разделены на 2 группы. В группу 1 (группа исследования) был включен 51 пациент с подтвержденным диагнозом ФПГЛ, в группу 2 (группа контроля) были включены 120 пациентов, которым проводилось обследование в связи с подозрением на наличие НЭО, но диагноз не был подтвержден. Пороговое значение хромогранина А определено с помощью ROC-анализа, в качестве зависимой переменной выбрано наличие ФПГЛ. **Результаты.** Медиана значений хромогранина А в исследуемой группе составила 495,93 мкг/л (0–100). По данным ROC-анализа, оптимальной точкой разделения значения хромогранина А для диагностики ФПГЛ с чувствительностью теста 82,4%, специфичностью 94,2% (площадь под кривой AUC — 0,939, стандартная ошибка — 0,024, 95% доверительный интервал — 0,892–0,986, $p < 0,001$) оказалось значение 97,2 мкг/л. После разделения пациентов с ФПГЛ на 3 подгруппы в зависимости от размера образования надпочечника и распространенности поражения по данным компьютерной томографии (менее 5 см — подгруппа 1, 5 см и более — подгруппа 2, множественное поражение — подгруппа 3), чувствительность порогового значения хромогранина А 97 мкг/л в подгруппе 1 оказалась 70%, в подгруппе 2—95% и в подгруппе 3—82%. **Заключение.** Выполнение анализа крови на хромогранин А может использоваться в качестве эффективного маркера ФПГЛ, дополняя стандартные методы лабораторной диагностики. Данный показатель может быть дополнительным тестом в диагностике ФПГЛ, особенно при наличии крупных образований надпочечников, однако отсутствие повышения хромогранина А не является основанием для исключения диагноза ФПГЛ.

Ключевые слова: хромогранин А, феохромоцитома, параганглиома, диагностика, прогноз

Для цитирования: Кравчук Е. Н., Цой У. А., Крук А. С., Васильева Е. Ю., Гринева Е. Н. Современная диагностика феохромоцитомы и параганглиомы. Фокус на хромогранин А. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):68–78. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-68-78

Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. Focus on chromogranin A

E. N. Kravchuk¹, U. A. Tsoy¹, A. S. Kruk²,
E. Yu. Vasilyeva¹, E. N. Grineva¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Fomin Clinic, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Kravchuk,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko av.,
St Petersburg, 194156 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-49.
E-mail: kravchuke@gmail.com

Received 08 September 2022;
accepted 19 September 2022.

Abstract

Objective. To analyze the results of a laboratory examination for chromogranin A in the blood performed in the laboratory at Almazov National Medical Research Centre in patients with confirmed diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) and in patients with unconfirmed neuroendocrine tumor based on the results of a comprehensive examination and to determine the possibilities of this method in the diagnosis of PPGL. **Design and methods.** A single-center retrospective cohort study was conducted. Electronic medical histories of patients with valid chromogranin A blood test in the period from 2015 to 2021 were studied. The patients included in the study were divided into 2 groups. Group 1 (study group) included 51 patients with a confirmed diagnosis of PPGL, and Group 2 (control group) included 120 patients, who were examined for suspected neuroendocrine tumor, but the diagnosis was not confirmed. The threshold value of chromogranin A was determined using ROC-analysis, the presence of PPGL was selected as a dependent variable. **Results.** The median of chromogranin A in the study group was 495,93 µg/l (0–100). According to the ROC-analysis, the optimal point of separation of the chromogranin A value for the diagnosis of PPGL with a test sensitivity of 82,4%, specificity of 94,2% (area under curve AUC — 0,939, standard error — 0,024, 95% confidence interval — 0,892–0,986, $p < 0,001$) was 97,2 µg/l. After dividing patients with PPGL into 3 subgroups, depending on the size of the adrenal gland formation and the prevalence of the lesion according to computer tomography (less than 5 cm — subgroup 1, 5 cm or more — subgroup 2, multiple lesion — subgroup 3), the sensitivity of the threshold value of chromogranin A 97 µg/l in subgroup 1 was 70%, in subgroup 2—95% and in subgroup 3—82%. **Conclusions.** Performing a blood test for chromogranin A can be used as an effective marker of PPGL, complementing the standard methods of laboratory diagnostics. This indicator may be an additional factor in the diagnosis of PPGL, especially in the presence of large formations, but the absence of an increase in chromogranin A should not be used to exclude the diagnosis.

Key words: chromogranin A, pheochromocytoma, paraganglioma, diagnosis, prognosis

For citation: Kravchuk EN, Tsoy UA, Kruk AS, Vasilyeva EYu, Grineva EN. Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. Focus on chromogranin A. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(1):68–78. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-68-78

Введение

Феохромоцитомы и симпатическая параганглиома (ФПГЛ) представляют собой катехоламин-продуцирующие нейроэндокринные опухоли (НЭО) надпочечников и вненадпочечниковой хромаффинной ткани соответственно [1, 2]. Параганглиомы (ПГЛ) головы и шеи происходят из парасимпатических ганглиев и не являются источниками катехоламинов [3]. По данным различных исследований, заболеваемость ФПГЛ составляет от 0,5 до 0,8 на 100 000 населения в год [4, 5]. Распространенность заболевания, по данным аутопсийных исследований, может достигать 0,05–0,1 % [6, 7, 8]. Это свидетельствует о том, что у части пациентов ФПГЛ остается не диагностированной прижизненно и может вносить вклад в смертность. Своевременная диагностика ФПГЛ, таким образом, является актуальной проблемой. К основным симптомам опухолей, продуцирующих катехоламины, относят артериальную гипертензию (АГ), головную боль, тахикардию, профузное потоотделение [1, 9]. ФПГЛ выявляют в 0,4–2 % случаев АГ [4, 10–12]. Длительная гиперкатехоламинемия обуславливает не только высокие показатели артериального давления, но и токсическое действие на миокард с развитием кардиосклероза, переходом в дилатацию камер сердца с проявлением клинической картины левожелудочковой сердечной недостаточности [13]. Также повышение уровня катехоламинов в крови служит причиной развития многих клинически значимых нарушений ритма, в том числе желудочковых аритмий, и даже может приводить к развитию катехоламинового шока с неуправляемой гемодинамикой [2, 13]. Таким образом, больные ФПГЛ часто обращаются к терапевтам и кардиологам, и именно от этих специалистов зависит своевременная диагностика заболевания, а значит, и прогноз пациента. Еще одну группу повышенного риска феохромоцитомы (ФХЦ) составляют пациенты со случайно выявленными образованиями надпочечников. Опубликованы данные о том, что среди образований надпочечников, случайно обнаруженных при выполнении компьютерной или магнитной резонансной томографии по причинам, не связанным с эндокринной патологией, ФХЦ может быть обнаружена в 4–5 % случаев [14, 15].

Первоочередной задачей при подозрении на ФПГЛ является лабораторное подтверждение автономной продукции катехоламинов. Учитывая клиническую значимость ФПГЛ, применяемые методы исследования должны обладать высокой специфичностью и высокой чувствительностью. Согласно современным рекомендациям, в качестве скринингового метода при диагностике опухолей, продуцирующих катехоламины, рекомендовано опре-

деление уровня свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов в суточной моче с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЖХ–МС/МС) [1, 9, 16]. Определение уровня свободных метанефринов плазмы имеет большую диагностическую значимость: чувствительность данного теста по многим исследованиям достигает 96–99 %, при этом специфичность составляет от 80 % до 100 % [17–20]. Преимуществом данного метода является возможность его использования в амбулаторных условиях. Однако следует учитывать, что забор крови должен осуществляться после нахождения пациента в положении лежа не менее 30 минут, также необходимо соблюдение условий хранения биологического материала до выполнения анализа, все это может затруднять его проведение и приводить к повышению затрат на диагностику. Альтернативным методом диагностики ФПГЛ является определение суточной экскреции фракционированных метанефринов с мочой. Его чувствительность и специфичность не уступают определению свободных метанефринов плазмы и, по данным различных исследований, составляют 87,5–100 % и 69–99,7 % соответственно [17, 18, 21]. Однако результат зависит от правильности сбора мочи, что трудно проконтролировать в амбулаторных условиях. При проведении исследования у госпитализированных больных необходимо учитывать избыточную активацию симпатoadреналовой системы, которая может оказывать влияние на показатели суточной экскреции фракционированных метанефринов с мочой [22]. Учитывая высокую чувствительность обеих методик, вероятность получения ложноотрицательных результатов низкая. В основном они встречаются в тех случаях, когда размеры опухоли небольшие (< 1 см), если ФПГЛ секретирует только дофамин, а также если имеет место так называемая «молчащая» опухоль, которая не выделяет катехоламины в кровь [23]. Напротив, вероятность ложноположительных результатов при определении как свободных метанефринов плазмы, так и фракционированных метанефринов мочи довольно высока и может достигать 21 % [1, 24]. Неопухоловое повышение этих показателей может быть обусловлено ошибками в преаналитической подготовке образцов, употреблением продуктов, содержащих биогенные амины, приемом некоторых лекарственных препаратов (антибиотики тетрациклинового ряда, резерпин, ингибиторы моноаминоксидазы, адреноблокаторы и другие), физиологическим стрессом, тяжелой соматической патологией, нарушением функции почек (уровень креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации) [25].

В связи с этим в предлагаемых сегодня алгоритмах лабораторной диагностики ФПГЛ результатом, подтверждающим наличие опухоли, секретирующей катехоламины, считается повышение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов мочи в 3–4 раза от верхней границы референсного интервала [1, 23, 26, 27]. В случае попадания результатов в так называемую «серую зону» рекомендуется повторить исследование с соблюдением правил и с учетом всех возможных ограничений или использовать другой метод оценки метанефринов [18, 23, 26, 27]. Если при повторной оценке пограничное повышение сохраняется, рекомендовано проведение теста с клонидином [1, 23, 26, 27]. Предлагаемое рядом авторов определение суточной экскреции ванилилминдальной кислоты с мочой [1] не может быть достаточно информативным, так как при высокой специфичности (95–100%) чувствительность этого теста довольно низкая (64%) [10, 23]. Тест с клонидином обладает высокими чувствительностью (100%) и специфичностью (96%) [28]. Однако широкое применение этого теста в клинической практике ограничено по ряду причин: тест должен проводиться в условиях стационара; перед его проведением не менее чем за 48 часов необходима отмена симпатолитиков, включая адреноблокаторы, что не всегда возможно; тест выполняется при артериальном давлении более 110/60 мм рт. ст. и при отсутствии постуральной гипотензии [1]; также во время теста нельзя исключить развитие гипотензии. Кроме этого, необходимо учитывать, что данные о высоких специфичности и чувствительности теста с клонидином не были подтверждены в проспективных исследованиях [9, 29]. Таким образом, поиск и включение в алгоритмы лабораторной диагностики ФПГЛ других дополнительных методов исследования остаются актуальными, существующие методики лабораторных тестов не всегда позволяют подтвердить или отвергнуть диагноз с максимальной точностью. В качестве одного из дополнительных методов предложено определение хромогранина А в крови [27, 30, 31]. Хромогранин А — универсальный диагностический иммуногистохимический и биологический маркер НЭО, поскольку он содержится в большинстве секреторных нейроэндокринных клеток [32, 33]. Возможность использования хромогранина А в диагностике ФПГЛ обусловлена тем, что эти опухоли имеют нейроэндокринное происхождение. Существенным преимуществом этого теста является возможность выполнения в амбулаторных условиях, отсутствие необходимости соблюдать специальную диету, отсутствие влияния стресса на результат исследования. Наиболее значимым ограничением этого теста

является повышение хромогранина А на фоне приема блокаторов протонной помпы, однако оно полностью обратимо после отмены препарата на 2 недели [34]. Также при назначении этого исследования следует учитывать, что хромогранин А повышается при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, а также при хронической почечной недостаточности [35–39].

Роль хромогранина А в диагностике ФПГЛ остается до конца не изученной и является предметом многих научных дискуссий. Данные о специфичности и чувствительности этого показателя противоречивы [32, 40, 41, 51, 52], и окончательное мнение о месте указанного биологического маркера в алгоритме диагностики опухолей, продуцирующих катехоламины, не определено.

Цель исследования — проанализировать результаты определения хромогранина А в крови, выполненного в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, у пациентов с подтвержденным диагнозом ФПГЛ и у пациентов с отсутствием данных о НЭО по результатам комплексного обследования и определить возможности данного метода в диагностике ФПГЛ.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Для выявления пациентов, которым выполнялся анализ крови на хромогранин А, была изучена база данных лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2015 по 2021 год. Было найдено 317 результатов тестов на хромогранин А, выполненных амбулаторным и стационарным пациентам. Затем в системе регистрации медицинских данных Quality Management System были изучены электронные истории болезни этих больных с целью отбора случаев, соответствующих критериям включения. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 лет и старше, которые были обследованы с целью диагностики ФПГЛ и у которых диагноз был верифицирован (группа 1), а также мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, обследованные в связи с подозрением на НЭО, у которых этот диагноз не был подтвержден по результатам комплексного обследования (группа 2). В исследование не включали пациентов, которые принимали блокаторы протонной помпы или блокаторы H₂-рецепторов гистамина на момент забора крови для проведения исследования хромогранина А, а также пациентов, у которых на момент обследования были выявлены острые инфекционные заболевания или тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Группа 1

Диагностика ФПГЛ выполнялась согласно существующим рекомендациям [1, 9] и включала лабораторную, топоческую, а в случаях оперативного лечения — гистологическую и иммуногистохимическую диагностику.

Критерии лабораторной диагностики ФПГЛ:

- повышение суточной экскреции метанефринов/норметанефринов с мочой по сравнению с данными референсных значений лаборатории;
- повышение уровня метанефринов/норметанефринов плазмы крови по сравнению с данными референсных значений лаборатории;
- повышение уровня катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) плазмы по сравнению с данными референсных значений лаборатории.

Диагноз считался подтвержденным при наличии как минимум двух лабораторных критериев или двукратно подтвержденного одного лабораторного критерия. Если результаты лабораторного обследования свидетельствовали против наличия ФПГЛ, дальнейшее обследование пациента не проводилось.

Топоческая диагностика ФПГЛ проводилась с использованием:

- компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- компьютерной томографии органов грудной клетки;
- компьютерной томографии органов малого таза;
- позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ-18F-ФДГ) всего тела;
- позитронно-эмиссионной томографии с 68Ga-DOTATATE, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ-68Ga-DOTATATE) всего тела;
- скинтиграфии с 123I-MIBG всего тела.

У пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, выполнялись и гистологическое и иммуногистохимическое исследования удаленного материала. Диагноз ФПГЛ был подтвержден во всех случаях.

Группа 2

В группу 2 были включены пациенты, которых обследовали с целью исключения вторичной АГ эндокринного генеза, пациенты со случайно выявленными образованиями надпочечников, а также пациенты, которых обследовали в связи с жалобами на нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Все эти пациенты были обследованы согласно существующим рекомендациям, и данных за наличие НЭО у них получено не было.

Определение хромогранина А в сыворотке крови производилось следующим образом. Уровень хромогранина А в центральной клинической диагностической лаборатории определялся набором реагентов для ручного планшетного иммуноферментного анализа: Хромогранин А, ИФА (Labor Diagnostika Nord — LDN, Германия). Измерение оптической плотности проводилось с использованием планшетного ридера фотометра BioRad 680 при длине волны 450 нм (с применением референсного фильтра 650 нм), оценка результатов измерения с помощью программного обеспечения Zmfira. Диапазон референсных значений составляет 0–100 мкг/л.

Статистический анализ был проведен с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 23. Поскольку распределение показателей не было нормальным, данные представлены в виде медианы и квартилей [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Значимость различий оценивалась с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона с поправкой Йетса, а для непрерывных данных сравнение проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Поиск точки разделения уровня хромогранина А для диагностики ФХЦ с расчетом чувствительности и специфичности проводился на основании кривых операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения был принят показатель уровня хромогранина А, при котором определялась максимальная сумма чувствительности и специфичности метода, рассчитанная по результатам ROC-анализа.

Результаты

В окончательный анализ был включен 171 пациент. Диагноз ФПГЛ был подтвержден у 51 пациента, они составили группу 1 (группа исследования). Из них у 45 пациентов была обнаружена ФХЦ, у 3 — ПГЛ, у 3 — сочетание ФХЦ и ПГЛ. У 6 пациентов из группы 1 отмечался рецидив ФХЦ, у троих — первично множественное поражение. На момент публикации статьи 28 пациентам было выполнено генетическое тестирование с использованием метода секвенирования нового поколения (next generation sequencing), из них у 18 пациентов патогенных вариантов генов выявлено не было, у 10 пациентов выявлены варианты генов, ассоциированных с развитием ФПГЛ и других заболеваний надпочечников. Более подробно характеристика пациентов группы 1 представлена в таблице 1. В группу 2 (группа контроля) вошли 120 пациентов, которым проводилось определение уровня хромогранина А в рамках обследования на предмет наличия НЭО, однако данный диагноз не был подтвержден. Группы 1 и 2 не отличались по полу и возрасту (табл. 2).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ГРУППУ 1

Признак	Количество пациентов, n	
Пациенты с ФПГЛ	51	
▪ ФХЦ	45	
▪ ПГЛ	3	
▪ ФХЦ + ПГЛ	3	
Пол, жен/муж	35/16	
Количество опухолей	Солидные	Множественные
	40	11
Локализация опухоли	ФХЦ 38 ПГЛ 2 (малого таза; средостения)	ФХЦ (множественная/двусторонняя) 6 ФХЦ + ПГЛ 4 ПГЛ 1
Рецидив	6	
Метастазы	3	
Результаты генетического тестирования (n = 28)	VHL — 3 MEN2 — 2 SDHB — 1 APC — 1 KCNJ5 — 1 ZNRFB3 — 1 FH — 1 Патогенных вариантов не выявлено — 18	
Размеры по результатам визуализирующих методик обследования	20	
▪ менее 5 см	17	
▪ 5–10 см	2	
▪ более 10 см	11	
▪ множественное поражение, ПГЛ		
Прооперированные пациенты	ФХЦ 39 (однократно 31, повторные вмешательства 8) ПГЛ 4 (однократно 2, повторные вмешательства 2)	

Примечание: ФПГЛ — феохромоцитома/параганглиома; ФХЦ — феохромоцитома; ПГЛ — параганглиома.

В исследуемой группе медиана хромогранина А составила 495,93 мкг/л [128,9; 560], что значительно превышало референсные значения. В этой группе уровень хромогранина А у 42 из 51 пациента (82,4%) превышал верхнюю границу референсного интервала, а его медиана составила 587,86 мкг/л [209,3; 699,5]. В 9 случаях из 51 (17,6%) уровень хромогранина А не превышал верхнее пороговое значение, и его медиана составила 66,94 мкг/л [35,8; 79,0]. Медиана хромогранина А в группе контроля составила 57,25 мкг/л [37,9; 73,7], что соответствовало референсным значениям. Во всех случаях уровень хромогранина А не превышал верхнюю границу нормы.

По результатам ROC-анализа, значение хромогранина А 97,2 мкг/л оказалось оптимальной точкой разделения для диагностики ФПГЛ с чувствительностью теста 82,4% и специфичностью 94,2% (пло-

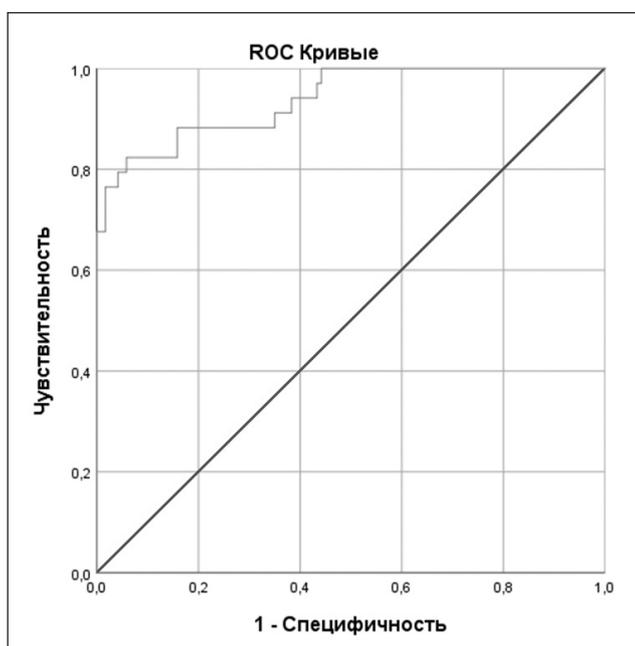
щадь под кривой, area under curve (AUC) — 0,939, стандартная ошибка — 0,024, 95% доверительный интервал — 0,892–0,986) ($p < 0,001$). ROC-кривая представлена на рисунке. Чувствительность и специфичность других пороговых значений хромогранина А по данным ROC-анализа представлены в таблице 3. Для точки разделения 100 мкг/л, используемой в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, чувствительность составила 79%, а специфичность — 96%.

Была рассчитана чувствительность порогового значения хромогранина А 97 мкг/л в группах с различными размерами образований по данным компьютерной томографии. Пациенты группы исследования были разделены на 3 подгруппы в зависимости от размера образования: в 1-ю подгруппу (диаметр опухоли менее 5 см) вошло 20 пациентов, во 2-ю (диаметр опухоли 5 и более см) — 19 пациен-

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Характеризующий признак	Группа 1 группа исследования (n = 51)	Группа 2 группа контроля (n = 120)
Количество, n	51	120
Мужчины, n	16 (31,3%)	30 (25%)
Женщины, n	35 (68,7%)	90 (75%)
Возраст, г	47,9 [37,5; 61,2] (18; 81)	54,6 [40,7; 64,7] (20; 73)

Рисунок. ROC-кривая, построенная для определения оптимального порогового значения хромогранина А



тов, в 3-ю подгруппу (множественное поражение — ФХЦ и ПГЛ) — 12 пациентов. Медиана значения хромогранина А в 1-й подгруппе составила 174,9 [82,0; 255,5] мкг/л, во второй — 579,5 [338,0; 900,0] мкг/л, в третьей — 452,8 [191,9; 1125,2] мкг/л. Чувствительность порогового значения хромогранина А 97 мкг/л в подгруппе 1 оказалась 70%, в подгруппе 2—95% и в подгруппе 3—82%.

Обсуждение

Диагностика ФПГЛ остается актуальной проблемой. Основная роль в лабораторной диагностике заболевания отводится определению свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов в суточной моче с использованием метода ВЖХ–МС/МС [1, 9]. Достоверным считается превышение данных показателей в 3–4 раза от верхней границы нормы (ВГН) [18, 23, 26, 27]. Превышение менее чем в 3 раза от ВГН не исключает наличие опухоли, продуцирующей катехоламины, хотя вероятность этого ниже. Так, по данным D. Hirsch и соавторов (2019), из 59 пациентов с под-

Таблица 3

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ХРОМОГРАНИНА А

№	Пороговое значение хромогранина А	Чувствительность	Специфичность
1	37,915	1,000	0,250
2	48,645	1,000	0,425
3	59,195	0,941	0,592
4	69,970	0,882	0,667
5	79,805	0,882	0,792
6	97,205	0,824	0,942
7	105,750	0,765	0,967
8	131,750	0,676	0,992
9	150,980	0,676	1,000
10	340,925	0,412	1,000
11	698,960	0,176	1,000

твержденным диагнозом ФПГЛ у 15 (25,4%) уровень фракционированных метанефринов мочи был $\geq 1,5 \times \text{ВГН}$ и $< 3 \times \text{ВГН}$ [42]. В качестве основного метода для верификации диагноза в сомнительных случаях большинство современных алгоритмов рекомендует проведение теста с клонидином [1, 18, 23, 26, 27]. Однако данные о высокой чувствительности и специфичности этого теста были получены при оценке норметанефрина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией [28], доступность которого ограничена во многих медицинских учреждениях. Отсутствие данных проспективных исследований, подтверждающих высокую эффективность данного теста [9, 29], также препятствует его широкому внедрению. В связи с этим многие исследователи предлагают в качестве дополнительного метода диагностики ФПГЛ использовать определение хромогранина А в сыворотке крови [31].

Хромогранин А является представителем семейства гранинов и представляет собой кислый мономерный гликопротеин, состоящий из 439 аминокислот, молекулярная масса — 49 кДа. Хромогранин А впервые был выделен в 1984 году из хромоафинных клеток мозгового вещества надпочечников учеными D. T. O'Connor и соавторами. Однако считается, что хромогранин А является довольно универсальным биологическим маркером. Так, его повышенные концентрации регистрируются при опухолях хромоафинной ткани (ФХЦ, ПГЛ, нейробластомы), паратиреомах, бронхопульмональных НЭО, медуллярном раке щитовидной железы, гастроэнтеропанкреатических НЭО, аденомах гипофиза и других [43, 44]. Хромогранин А синтезируется и выделяется путем экзоцитоза как в функционирующих, так и в нефункционирующих НЭО [45]. По результатам исследований была продемонстрирована связь между уровнем хромогранина А в крови и размером опухолевого образования, его распространенностью и наличием метастазирования [46, 47].

Впервые данные об использовании хромогранина А для диагностики ФХЦ опубликовал R. J. Hsiao с соавторами в 1991 году, по результатам обследования чувствительность и специфичность данного теста составила 83% и 96% соответственно [48]. В нашем исследовании при помощи ROC-анализа мы рассчитали пороговое значение хромогранина А, которое оказалось близким к верхнему пределу референсного значения 100 мкг/л, используемого в нашей лаборатории, и составило 97,2 мкг/л. Чувствительность его оказалась 82,4%, а специфичность 94,2%. Чувствительность точки разделения 100 мкг/л оказалась чуть ниже — 79%, а специфичность немного выше — 96%, что свидетель-

ствовало в пользу информативности используемого в нашей лаборатории верхнего порогового значения. Интересно, что наши результаты оказались близки к данным R. J. Hsiao и соавторов (1991) [48]. При анализе данных других исследователей мы обнаружили, что в большинстве случаев для хромогранина А действительно характерна высокая специфичность, сопоставимая со специфичностью основных методов диагностики ФПГЛ, но довольно низкая чувствительность [30, 32, 40]. Так, R. Bilek и соавторы (2017) в своем исследовании по сравнению методов диагностики ФПГЛ (среди 55 пациентов и 123 пациентов группы контроля) показали, что специфичность определения свободных метанефрина и норметанефрина в плазме крови составила 100%, а чувствительность 96%, в то время как хромогранина А — 96%, а чувствительность — 93% [40]. По данным этих же авторов, опубликованным в 2019 году, после увеличения группы пациентов до 71 человека специфичность и чувствительность свободных метанефринов плазмы оказались 99% и 97% соответственно, а хромогранина А — 92% и 90% [32]. Вместе с тем по данным исследователей из клиники Мауо, опубликованным в 2008 году, при обследовании 140 пациентов, у 40 из которых был подтвержден диагноз ФПГЛ, специфичность хромогранина А в диагностике заболевания была ниже — 89%, а чувствительность 87%, но и специфичность теста определения фракционированных метанефринов с мочой оказалась 80%, а чувствительность — 91% [30]. Возможно, отличия показателей специфичности и чувствительности хромогранина А в диагностике ФПГЛ обусловлены различиями в выборе группы контроля.

Учитывая то, что чувствительность хромогранина А в диагностике ФПГЛ, согласно данным большинства авторов, уступает основным методам диагностики, применение хромогранина А для скрининга опухолей, продуцирующих катехоламины, нецелесообразно. Однако высокая специфичность данного показателя позволяет рассматривать его в качестве дополнительного метода исследования в тех случаях, когда уровень повышения свободных метанефринов плазмы крови или фракционированных метанефринов мочи находится в «серой зоне». В отличие от теста с клонидином, рекомендованного в таких случаях, исследование хромогранина А в крови имеет ряд преимуществ: исследование может выполняться амбулаторно, забор крови не требует специальной подготовки, не требует отмены адреноблокаторов, не требует соблюдения специальной диеты. Также высокая специфичность этого показателя позволяет использовать его в качестве биомаркера рецидива или неполного удаления

опухоли у больных с ФПГЛ, у которых до операции он был повышен.

Особое место определение хромогранина А в крови может иметь в диагностике случайно выявленных образований надпочечников, особенно больших размеров. Распространенность ФХЦ среди случайно выявленных образований надпочечников может достигать 4–5 % [14, 49]. С увеличением доступности высокочувствительных методов исследования, таких как компьютерная томография и магнитная резонансная томография, а также в связи с увеличением частоты выполнения компьютерной томографии органов грудной клетки в течение последних лет в связи с эпидемией COVID-19 количество случайно выявленных образований надпочечников растет. ФХЦ могут встречаться среди таких образований, при этом у пациента могут отсутствовать клинические проявления заболевания. Так, по данным R. Korpetschke и соавторов (2009), 30 % ФХЦ выявляется случайно, в то время как типичная клиническая картина заболевания была только в 10 % случаев [50]. В случаях так называемых «молчащих ФХЦ», при которых уровни свободных метанефринов плазмы и фракционированных метанефринов мочи могут быть не повышенными, оценка хромогранина А может быть полезной, особенно в тех случаях, когда размер образования большой. В этой связи заслуживающим внимания результатом нашего исследования можно считать повышение чувствительности в подгруппе более крупных (более 5 см) образований надпочечника до 95 %. Наши данные соответствуют результатам других исследований, в которых была выявлена положительная связь между уровнем хромогранина А и размером опухоли, в отличие от уровня метанефринов плазмы [22, 23]. Таким образом, при случайно выявленном образовании надпочечника размером более 5 см, в случае отсутствия повышения показателей тестов, указывающих на гиперсекрецию катехоламинов, повышение хромогранина А с высокой долей вероятности может указывать на «молчащую ФХЦ» и быть основанием для выполнения дополнительных визуализирующих методов исследования, например ПЭТ/КТ-18F-ФДГ, ПЭТ/КТ-18F-ДОРА, сцинтиграфии с ¹²³I-MIBG.

Полученные нами данные подтверждаются результатами других исследователей [32, 40, 41, 51, 52] и свидетельствуют в пользу актуальности рассмотрения вопроса включения определения хромогранина А в современные алгоритмы диагностики ФПГЛ.

К недостаткам нашего исследования можно отнести ретроспективный дизайн, относительно небольшое количество больных ФПГЛ. Для подтверждения полученных результатов требуется про-

ведение дальнейших проспективных исследований в данной области.

Заключение

Определение хромогранина А может быть использовано в диагностике ФПГЛ в качестве дополнительного метода исследования. Повышение этого биомаркера подтверждает наличие опухоли, продуцирующей катехоламинами. Отсутствие повышения хромогранина А не исключает наличия ФПГЛ, и при высоком подозрении требуется применение других методик, включая тест с клонидином. При образованиях надпочечников размером более 5 см повышение уровня хромогранина А может с высокой долей вероятности указывать на ФХЦ.

Финансирование / Funding

Исследование было выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075–15–2022–301 от 20.04.2022). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement № 075–15–2022–301, 20.04.2022).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Юкина М. Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. Эндокринная хирургия. 2015;9(3):15–33 [Mel'nicheko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Kuznetsov NS, Yukina MYu. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocrine Surgery. 2015;9(3):15–33. In Russian].
2. Бельцевич Д. Г., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. Феохромоцитомы. Проблемы эндокринологии. 2010;56(1):63–71 [Bel'tsevich DG, Troshina EA, Iukina Miu. Pheochromocytoma. Problemy Endokrinologii = Problem Endocrinology. 2010;56(1):63–71. In Russian].
3. Williams MD, Tischler AS. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of head and neck tumours: paragangliomas. Head Neck Pathol. 2017;11(1):88–95.
4. Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. Endocr Pract. 2000;6(3):249–252.
5. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. Mayo Clin Proc. 1983;58(12):802–804.
6. Platts JK, Drew PJ, Harvey JN. Death from phaeochromocytoma: lessons from a post-mortem survey. J R Coll Phys Lond. 1995;29(4):299–306.
7. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Phaeochromocytomas discovered during coronial

- autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med.* 2000;30(6):648–652.
8. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg.* 2000;179(3):212–215.
 9. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–1942.
 10. Moore TJ, Williams GH. Adrenal causes of hypertension. *Compr Ther.* 1978;4(12):46–52.
 11. Badui E, Mancilla R, Szymanski JJ, Garcia-Rubi D, Estanol B. Diverse clinical manifestations of pheochromocytomas. *Angiology.* 1982;33(3):173–182.
 12. Tucker RM, Labarthe DR. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc.* 1977;52(9):549–555.
 13. Бельцевич Д. Г., Кузнецов А. Б., Лысенко М. А., Кац Л. Е., Гомжин И. С., Юкина М. Ю. Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия у больных феохромоцитомой. *Эндокринная хирургия.* 2013;7(1):16–22 [Beltsevich DG, Kuznetsov AB, Lysenko MA, Kats LE, Gomgjin IS, Yukina MY. Catecholamine-induced cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma. *Endocrine Surgery.* 2013;7(1):16–22. In Russian].
 14. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian society of endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637–644.
 15. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309–340.
 16. Lenders JW, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(8):1443–1456. Doi:10.1097/HJH.0000000000002438
 17. Юкина М. Ю., Давтян Д. А., Трошина Е. А., Платонова Н. М. Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы: обзор литературы. *Consilium Medicum.* 2018;20(4):63–66 [Yukina MY, Davtyan DA, Troshina EA, Platonova NM. Chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma: review. *Consilium Medicum.* 2018;20(4):63–66. In Russian].
 18. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *J Am Med Assoc.* 2002;287(11):1427–1434. doi:10.1001/jama.287.11.1427
 19. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemssen JJ, Friberg P, Jacobs MS et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1995;123(2):101–109.
 20. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92–102.
 21. Lenders JW, Pacak K, Eisenhofer G. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma: moving beyond catecholamines. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:29–40. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04410.x
 22. Kline TG, Boyd J, Sadrzadeh HSM, Leung AA. Inpatient measurements of urine metanephrines are indistinguishable from pheochromocytoma: retrospective cohort study. *Am J Med.* 2021;134(8):1039–1046.
 23. van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109–R119. doi:10.1530/EJE-13-0882
 24. Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(9):577–585.
 25. de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2841–2849. doi:10.1210/jc.2009-0303
 26. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):581–594. doi:10.1007/s00467-018-4181-2
 27. Mariani-Costantini R, editor. *Paraganglioma. A multidisciplinary approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications, 2019. doi:10.15586/paraganglioma.2019
 28. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2656–2666. doi:10.1210/jc.2002-030005
 29. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: an approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101346. doi:10.1016/j.beem.2019.101346
 30. Algerciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF, Singh RJ, Grebe SKG. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocr Metab.* 2008;93(1):91–95.
 31. Carbonero RG, Teresa FM, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(10):1995–2019. doi:10.1007/s12094-021-02622-9
 32. Bilek R, Vlček P, Šafařík L, Michalský D, Novák K, Dušková J et al. Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel).* 2019;11(4):586. doi:10.3390/cancers11040586
 33. Al-Risi ES, Al-Essry FS, Mula-Abed WS. Chromogranin A as a biochemical marker for neuroendocrine tumors: a single center experience at royal hospital, Oman. *Oman Med J.* 2017;32(5):365–370. doi:10.5001/omj.2017.71
 34. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, van Uum SHM. Effect of short-term proton pump inhibitor treatment and its discontinuation on chromogranin A in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):E1731–E1735.
 35. Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, Ambrosio MR, Bondanelli M, Colao A et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: More flaws than fame. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(1): R11–R29. doi:10.1530/ERC-17-0269
 36. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427–2443. doi:10.1245/s10434-010-1006-3
 37. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Ng L, Kjekshus J et al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;152(5):927.e1–927.e6.
 38. Jansson AM, Rosjo H, Omland T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30(1):25–32.
 39. O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hsiao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. *Clin Chem.* 1989;35(8):1631–1637.

40. Bílek R, Zelinka T, Vlček P, Dušková J, Michalský D, Novák K et al. Radioimmunoassay of chromogranin A and free metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2017;66(Suppl3):S397–S408. doi:10.33549/physiolres.933719

41. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(3):287–293. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02591.x

42. Hirsch D, Grossman A, Nadler V, Alboim S, Tsvetov G. Pheochromocytoma: Positive predictive values of mildly elevated urinary fractionated metanephrines in a large cohort of community dwelling patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(10):1527–1533.

43. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967–1973. doi:10.1200/JCO.2006.10.1535

44. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, Campana D, Isidori A, Lania A et al. Chromogranin A: from laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:8126087. doi:10.1155/2018/8126087

45. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C et al. Diagnostic value of circulating chromogranin A for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0124884. doi:10.1371/journal.pone.0124884

46. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, Kromann-Andersen B, Horn T, Christensen NJ et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas — the importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(2):111–119. doi:10.1016/j.ctrv.2010.07.002

47. d'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C et al. Chromogranin A assay and (131) I–MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2001;42(7):993–997.

48. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(1):33–45.

49. Cyranska-Chyrek E, Szczepanek-Parulska E, Olejarz M, Ruchala M. Malignancy risk and hormonal activity of adrenal incidentalomas in a large cohort of patients from a single tertiary reference center. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10): 1872.

50. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):355–361.

51. Bílek R, Šafařík L, Ciprová V, Vlček P, Lisá L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2008;57(Suppl1):171–179. doi:10.33549/physiolres.931502

52. Giovanella L, Squin N, Ghelfo A, Ceriani L. Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I–MIBG scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50(4):344–347.

Информация об авторах

Кравчук Екатерина Никодимовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–3124–1512, e-mail: kravchuke@gmail.com;

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной

медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–4013–4831, e-mail: utsoi@mail.ru;

Крук Анастасия Сергеевна — врач-эндокринолог, Федеральная сеть многопрофильных клиник Клиника Фомина, ООО «КДФ-СПБ», ORCID: 0000–0002–1898–0743, e-mail: ya.stasya-9428@yandex.ru;

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

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0042–7680, e-mail: grineva_e@mail.ru.

Author information

Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Neuroendocrine Tumors, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–3124–1512, e-mail: kravchuke@gmail.com;

Uliana A. Tsoy, MD, PhD, Head, Laboratory of Neuroendocrine Tumors, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–4013–4831, e-mail: utsoi@mail.ru;

Anastasia S. Kruk, MD, Endocrinologist Fomin Clinic, ORCID: 0000–0002–1898–0743, e-mail: ya.stasya-9428@yandex.ru;

Elena Yu. Vasilyeva, MD, Head, Central Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–2115–8873, e-mail: vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0042–7680, e-mail: grineva_e@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.46(575.2)

Исследование сердечного тропонина I в представительной выборке населения Кыргызской Республики: распределение в популяции, этнические особенности и ассоциация с факторами риска

А. В. Концевая¹, А. Г. Полупанов², Д. К. Муканеева¹,
В. А. Куценко^{1,3}, Е. Б. Яровая^{1,3}, М. Т. Дуйшеналиева²,
А. В. Белинова⁴, Ж. А. Мамасаидов⁴, О. М. Драпкина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁴ Кыргызско-Российский славянский университет имени Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Контактная информация:

Муканеева Динара Кямиловна,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
E-mail: mdksc@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
16.01.23 и принята к печати 03.02.23.*

Резюме

Цель исследования — оценить распределение сердечного тропонина I (сTnI) в выборке населения Кыргызской Республики, изучить его ассоциации с факторами риска и выявить возможные этнические различия. **Материалы и методы.** Материалом послужила представительная выборка населения 20–64 лет Кыргызской Республики ($n = 1256$). Проведен анализ уровней сTnI в популяции и ассоциаций уровней сTnI с социально-демографическими параметрами (пол, возраст, уровень образования и другое), факторами риска (курение, ожирение, артериальная гипертензия и другое), биохимическими показателями крови (общий холестерин, липидный профиль, глюкоза) и имеющимися в анамнезе сердечно-сосудистыми заболеваниями и суммарным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. **Результаты.** Медиана сTnI в выборке кыргызов составила 0,90 пг/мл с интерквартильным размахом [0,40; 1,80]. 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 21,4 пг/мл, у женщин — 12,2 пг/мл. Медиана сTnI в выборке славян составила 1,40 пг/мл с интерквартильным размахом [0,60; 2,20]. 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 21,2 пг/мл, у женщин — 25,2 пг/мл. Концентрация сTnI увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В возрасте 20–30 лет уровень сTnI у мужчин выше, чем у женщин в обеих этнических группах. Однако с возрастом темп прироста сTnI у женщин выше, чем у мужчин как в кыргызской, так и в славянской группах. В многофакторном анализе получены значимые ассоциации уровня сTnI с полом, возрастом, артериальной гипертензией, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, содержанием в крови общего холестерина и триглицеридов. Выявлена недостаточная точность класси-

фикации участников исследования по риску SCORE. **Заключение.** сTnI является потенциальным сильным маркером, дополняющим традиционные шкалы риска и применимым в рамках стратегий первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждено в настоящем исследовании на популяции Кыргызской Республики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, смертность, сердечный тропонин, фактор риска, этнические различия

Для цитирования: Концевая А. В., Полупанов А. Г., Муканеева Д. К., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Дуйшеналиева М. Т., Белинова А. В., Мамасаидов Ж. А., Драпкина О. М. Исследование сердечного тропонина I в представительной выборке населения Кыргызской Республики: распределение в популяции, этнические особенности и ассоциация с факторами риска. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):79–90. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-79-90

Cardiac troponin I in a representative sample of the Kyrgyz Republic population: distribution, ethnic differences, and association with risk factors

A. V. Kontsevaya¹, A. G. Polupanov², D. K. Mukaneeva¹,
V. A. Kutsenko^{1,3}, E. B. Yarovaya^{1,3}, M. T. Duishenalieva²,
A. V. Belinova⁴, Zh. A. Mamasaidov⁴, O. M. Drapkina¹

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

² National Center for Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyz Republic

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Corresponding author:

Dinara K. Mukaneeva,
National Medical Research Center
for Therapy and Preventive Medicine,
10/3 Petroverigskiy lane, Moscow,
101990 Russia.

E-mail: mdksc@mail.ru

Received 16 January 2023;

accepted 3 February 2023.

Abstract

Objective. To assess the distribution of cardiac troponin I (cTnI) in a sample of the Kyrgyz Republic population, to study its associations with risk factors and to identify the possible ethnic differences. **Design and methods.** This observational cross-sectional study includes a representative sample of the Kyrgyz Republic population aged 20–64 years (n = 1256). The analysis of cTnI levels in the population and associations of cTnI levels with socio-demographic parameters (sex, age, education, etc.), risk factors (smoking, obesity, hypertension, etc.), blood biochemical parameters (triglycerides, lipid profile, glucose) and an anamnesis of cardiovascular diseases and total cardiovascular risk according to the SCORE scale. The statistical significance level was considered equal to 0,05. **Results.** The median cTnI level in the Kyrgyz sample was 0,90 pg/ml [0,40; 1,80]. The 99th percentile for the entire sample was 21,4 pg/ml in men and 12,2 pg/ml in women. The median cTnI in the Slavs sample was 1,40 pg/ml [0,60; 2,20]. The 99th percentile for the entire sample was 21,2 pg/ml in men and 25,2 pg/ml in women. The cTnI level log increases significantly with age in both men and women. At the age of 20–30 years, the cTnI level in men is higher than in women in both ethnic groups. However, with age, the increase rate of cTnI in women is higher than in men in both ethnic groups. In a multivariate analysis, significant associations of cTnI levels with sex, age, hypertension, stroke, blood levels of total cholesterol and triglycerides were obtained. Insufficient accuracy of classification of study participants by SCORE risk was revealed. **Conclusions.** cTnI is a potential strong biomarker that complements traditional risk scales and is applicable in the framework of cardiovascular diseases primary prevention strategies, which was confirmed in this study on the Kyrgyz Republic population.

Key words: cardiovascular disease, cardiovascular risk, mortality, cardiac troponin, risk factor, ethnic differences

For citation: Kontsevaya AV, Polupanov AG, Mukaneeva DK, Kutsenko VA, Yarovaya EB, Duishenalieva MT, Belinova AV, Mamasaidov ZhA, Drapkina OM. Cardiac troponin I in a representative sample of the Kyrgyz Republic population: distribution, ethnic differences, and association with risk factors. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):79–90. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-79-90

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от ССЗ умирает около 18 миллионов человек, что составляет 32 % всех смертей, большая часть смертей приходится на страны со средним и низким уровнем дохода [1]. Аналогичная ситуация наблюдается в Кыргызской Республике. Так, согласно статистическим данным Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ, 2019), ССЗ занимают первое место в структуре причин смертности населения, составляя более половины (50,8 %) всех случаев ежегодных смертей [2].

За последние десятилетия существенно возрос интерес к использованию сердечно-сосудистых биомаркеров в первичной профилактике, что обусловлено достижениями в области генетических и молекулярных исследований, которые представили данные о ранних изменениях физиологии сердечно-сосудистой системы и одновременно показали возможности для выявления новых биомаркеров [3]. Другим фактором, способствующим усилению внимания к ранним скрининговым тестам, стало понимание того, что традиционные факторы риска (ФР) ССЗ (например, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, курение, сахарный диабет (СД)) не полностью объясняют вариации сердечно-сосудистого риска. Так, значительная часть больных ССЗ имеют мало или вообще не имеют ФР [4].

cTnI являются чувствительными и специфическими биомаркерами острого повреждения миокарда, которые используются при диагностике острых коронарных синдромов [5] и в настоящее время стали инструментом для выявления лиц с высоким риском для первичного профилактического вмешательства [6, 7]. Согласно ряду работ, анализ высокочувствительным методом cTnI позволяет надежно обнаруживать его очень низкие концентрации, которые, в свою очередь, могут отражать субклиническое повреждение миокарда как у бессимптомных пациентов, так и в общей популяции [8, 9]. Важную роль в понимании значения cTnI в стратификации риска сыграли результаты крупнейшего европейского исследования BiomarCaRE, в котором получены данные о влиянии cTnI на заболеваемость и смертность населения 10 европейских когорт [6].

Известно, что высокая концентрация cTnI в крови у лиц без явных заболеваний, приводящих к острому или хроническому повреждению кардиомиоцитов, свидетельствует о повышенном риске смерти, сердечно-сосудистой смерти, возникновения ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, госпитализации с сердечной недостаточностью [6, 10–13]. При этом повышенный уровень cTnI, определенным высокочувствительным методом, имеет самостоятельное прогностическое значение, независимо от наличия других ФР и уровня других биомаркеров в крови, в частности, С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, мозгового натрийуретического белка (brain natriuretic peptide, BNP).

Исследования, подтверждающие прогностическую значимость cTnI, проведены в разных странах, в том числе в Российской Федерации [14, 15].

Цель исследования — оценить распределение cTnI в выборке населения Кыргызской Республики, изучить его ассоциации с ФР и выявить возможные этнические различия.

Материалы и методы

Настоящее исследование базируется на данных международного проекта «ИнтерЭпид», который включал одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний и их ФР в 2011–2012 годах, и проспективный этап с анализом влияния ФР на возникновение фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди жителей малых городов и сельской местности Российской Федерации и Кыргызской Республики в 2016 и 2019 годах. Результаты проведенного анализа распространенности ФР хронических неинфекционных заболеваний и данные 7-летнего проспективного наблюдения опубликованы ранее [16–18]. В рамках данного проекта были получены биообразцы для определения показателей, включенных в анализ. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Участники исследования подписали информированное добровольное согласие, включая разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

В исследовании «ИнтерЭпид» на основании избирательных списков жителей городов Кант и Орловка Чуйской области Кыргызской Республики случайным методом была сформирована когорта, состоящая из 1672 человек в возрасте 20–64 лет, которая являлась репрезентативной по половозрастному составу населения и включала не менее 10% жителей, проживающих в указанных населенных пунктах. Из 1672 человек, включенных в когорту, обследован 1341 человек, что составило 80,2% от общей численности выборки, что считается достаточным для получения надежных данных при проведении подобного рода исследований.

Обследование включало:

1. Опрос по стандартной «Карте профилактического обследования», включающей информацию о социально-демографических данных (пол, возраст, образование), семейном анамнезе, поведенческих ФР, анамнезе заболеваний и другое.

2. Физикальные и инструментальные исследования. Антропометрические измерения: рост, масса тела, окружность талии и индекс массы тела. Артериальное давление и частота пульса (двухкратное измерение в положении сидя).

3. Биохимические показатели крови. Пробоподготовку, то есть получение сыворотки крови, проводили в лечебно-профилактическом учреждении сразу после забора крови по стандартной методике. Образцы сыворотки крови (далее — биообразцы) замораживали после аликвотирования в пробирках типа эппендорф по 500–1000 мкл и доставляли в Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (Бишкек, Кыргызская Республика) в течение 1–2 часов. Хранились биообразцы при температуре -70°C . В сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак.

4. Дополнительно из биообразцов, хранящихся в биобанке с 2012–2013 годов, весной 2022 года определены концентрации сТnI. Уровень сТnI в образцах сыворотки крови измеряли с помощью иммунохемилюминесцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott, США) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США). Нижний предел определения (LoD) составил 1,1 пг/мл; диапазон концентраций 0–50000 пг/мл.

В рамках данного этапа исследования проведен анализ уровней сТnI в популяции и ассоциаций уровней сТnI с социально-демографическими параметрами (пол, возраст, уровень образования

и другое), ФР (курение, ожирение, АГ и другое), биохимическими показателями крови (общий холестерин, липидный профиль, глюкоза) и имеющимся в анамнезе ССЗ и суммарным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Объем выборки, включенной в исследование, составил 1256 человек в возрасте 20–64 лет. Выделены две этнические группы, определяющие большинство из обследованных лиц: кыргызы ($n = 759$, 56% женщин) и славяне (русские, украинцы, белорусы) ($n = 497$, 61,8% женщин). Критерии исключения из исследования: возраст моложе 20 лет или старше 64 лет; национальность (согласно ответу на анкету), отличающаяся от одной из перечисленных национальностей: кыргыз, русский, украинец, белорус.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в среде R 4.1. Непрерывные параметры в зависимости от типа распределения представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианой и квартилями ($Me [Q25; Q75]$), также приводился 95-й и 99-й перцентиль ($Q95, Q99$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проведена с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, для дискретных — точного двустороннего критерия Фишера. Оценка скорости нарастания сТnI с возрастом проводилась при помощи линейной регрессии, описывающей зависимость логарифма сТnI от возраста. Оценка ассоциаций между медианным уровнем сТnI и ФР проведена при помощи квантильной регрессии. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Распределение концентрации сТnI в исследуемых группах (кыргызы и славяне) по полу и возрасту представлены в таблицах 1 и 2. Медиана сТnI в выборке кыргызов составила 0,90 пг/мл с интерквартильным размахом [0,40; 1,80] (табл. 1). 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 21,4 пг/мл, у женщин — 12,2 пг/мл. Медиана сТnI в выборке славян составила 1,40 пг/мл с интерквартильным размахом [0,60; 2,20] (табл. 2). 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 21,2 пг/мл, у женщин — 25,2 пг/мл.

Для сравнения медиан исследуемых выборок проведена квантильная регрессия с поправкой на возраст. Медианный уровень сТnI у славянских мужчин выше на 0,41 пг/мл ($p = 0,010$), чем у кыргызских мужчин. Медианный уровень сТnI у славянских

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СТН1 ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ (КЫРГЫЗЫ)

Возраст, годы	Оба пола			Мужчины			Женщины					
	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99
	20–24	119	0,90 [0,30; 1,75]	3,47	6,83	58	1,05 [0,52; 1,98]	4,67	10,97	61	0,60 [0,10; 1,40]	2,7
25–34	219	0,90 [0,30; 1,60]	3,54	9,72	95	1,10 [0,50; 2,00]	4,69	9,0	124	0,60 [0,20; 1,20]	2,28	8,52
35–44	167	0,90 [0,40; 1,60]	3,52	7,47	65	1,10 [0,50; 2,00]	3,06	7,44	102	0,70 [0,32; 1,30]	4,71	5,79
45–54	174	1,20 [0,60; 2,00]	6,81	27,14	82	1,30 [0,70; 2,10]	6,55	35,54	92	0,95 [0,40; 1,70]	6,9	15,82
55–64	63	1,60 [0,70; 2,40]	6,42	14,13	27	1,40 [0,40; 3,90]	6,85	18,47	36	1,65 [0,80; 2,30]	4,88	7,84
20–64	742	0,90 [0,40; 1,80]	4,69	14,65	327	1,20 [0,50; 2,10]	5,38	21,36	415	0,80 [0,30; 1,50]	4,16	12,22

Примечание: Me — медиана; Q — квантиль.

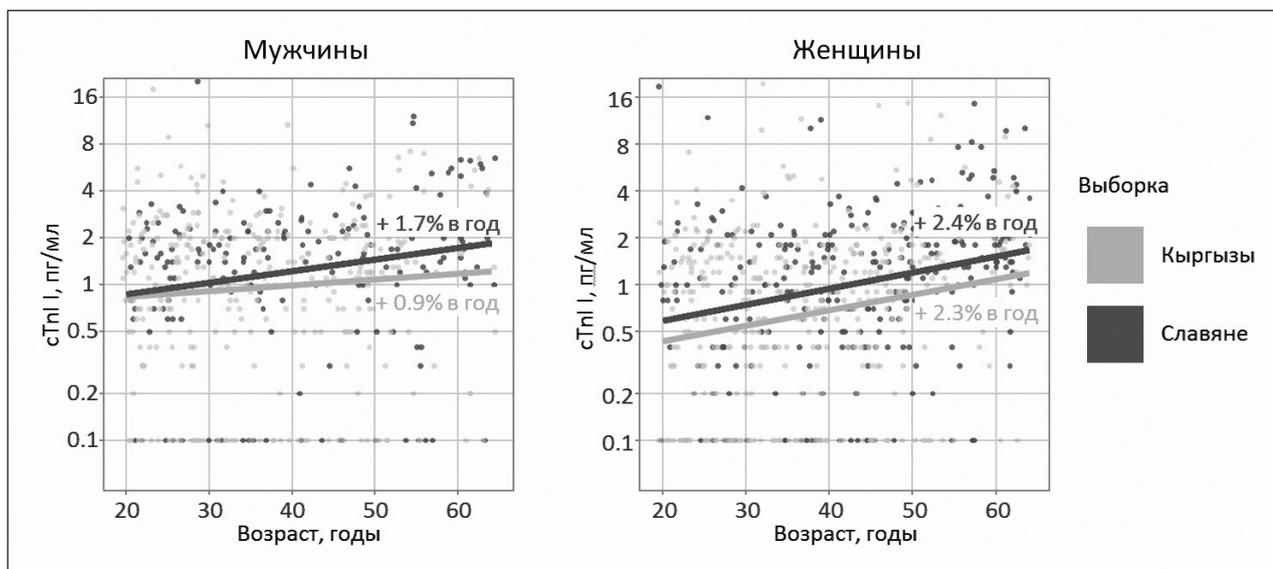
Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СТН1 ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ (СЛАВЯНЕ)

Возраст, годы	Оба пола			Мужчины			Женщины					
	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99
	20–24	43	1,10 [0,70; 1,95]	3,26	12,35	22	1,45 [0,70; 2,00]	2,88	3,22	21	1,00 [0,80; 1,70]	3,3
25–34	92	1,10 [0,40; 1,85]	3,54	12,66	43	1,40 [0,85; 1,90]	3,38	13,45	49	0,90 [0,30; 1,80]	3,42	8,2
35–44	111	1,20 [0,45; 2,10]	4,2	31,92	34	1,70 [0,80; 2,20]	3,35	4,27	77	0,90 [0,40; 1,80]	10,46	38,9
45–54	102	1,25 [0,70; 2,00]	4,59	25,2	34	1,50 [0,85; 2,18]	4,75	19,4	68	1,15 [0,67; 1,80]	4,57	25,2
55–64	129	1,90 [1,10; 3,00]	8,06	13,9	53	2,20 [1,20; 3,90]	8,3	47,09	76	1,80 [1,00; 2,92]	7,85	11,3
20–64	477	1,40 [0,60; 2,20]	5,68	25,2	186	1,60 [0,83; 2,40]	5,6	21,19	291	1,20 [0,50; 2,10]	6,55	25,2

Примечание: Me — медиана; Q — квантиль.

Рисунок. Ассоциация уровня сТnI с возрастом для мужчин и женщин (вертикальная ось логарифмирована)



женщин выше на 0,32 пг/мл ($p = 0,003$), нежели чем у кыргызских женщин. Значения 0,41 и 0,32 значительно не различаются ($p = 0,51$). Славянские мужчины имеют медиану сТnI на 0,46 выше, чем славянские женщины. Кыргызские мужчины имеют медиану сТnI на 0,34 выше, чем кыргызские женщины. Значения 0,46 и 0,34 значительно не различаются ($p = 0,51$).

Рисунок демонстрирует положительные ассоциации сТnI в логарифмической шкале с возрастом в обеих исследуемых выборках (кыргызы, славяне) как у мужчин, так и у женщин. При этом регрессионные модели зависимости уровня сТnI от возраста статистически значимы для всех подгрупп, за исключением кыргызских мужчин ($p = 0,13$). В возрасте 20–30 лет уровень сТnI у мужчин выше, чем у женщин в обеих выборках. Однако с возрастом темп прироста сТnI у женщин оказался выше, чем у мужчин, как в кыргызской, так и в славянской выборках (рис.). У женщин двух изучаемых национальностей темпы прироста оказались сходными (2,4% и 2,3% в год у славян и кыргызов соответственно), в то время как у мужчин-кыргызов ежегодный прирост показателя был ниже, чем у славян.

В таблице 3 представлен анализ ассоциаций сТnI с ФР и наличием хронических заболеваний. Отмечены значимые положительные ассоциации с наличием АГ у мужчин и женщин. Между тем связи сТnI с уровнем ХС ЛПВП и ТГ, наличием ИМ в анамнезе были характерны только для кыргызских женщин. В популяции славянских мужчин выявлена связь сТnI с уровнем ХС ЛПВП, ожирением, наличием СД, славянских женщин — с уровнем ХС ЛПВП, наличием ИМ и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

В то же время нельзя исключить влияние других факторов на полученные связи. Для оценки ассоциации уровня сТnI с ФР с поправкой на другие показатели проведена квантильная регрессия. Значения в столбце β таблицы 4 показывают, на сколько пг/мл увеличится медиана сТnI при наличии ФР по сравнению с отсутствием ФР. Согласно данным однофакторного анализа, значимыми оказались 6 ассоциаций, после поправки на пол, возраст и национальность — 4 ассоциации, в многофакторной модели: АГ, повышенный уровень ОХС, ТГ, ОНМК в анамнезе (табл. 4).

Анализ ассоциаций со шкалой SCORE проводили в категориях риска SCORE и группах риска по уровню сТnI, полученных на выборке без ИМ и ОНМК в анамнезе на момент включения в исследование. Из 213 кыргызских мужчин, отнесенных к категории низкого риска по шкале SCORE, выявлено 4 человека с умеренным и высоким риском по уровню сТnI (табл. 5). Из 96 кыргызских мужчин с умеренным риском по SCORE трое были отнесены к категории высокого риска по уровню сТnI. Из 359 кыргызских женщин, отнесенных по шкале SCORE к категории низкого риска, выявили 14 человек, имеющих умеренный и высокий риск по уровню сТnI. Среди 54 женщин из категории умеренного риска по шкале SCORE наблюдали 2 человека, имеющих высокий риск по уровню сТnI.

Из 96 славянских мужчин, отнесенных к категории низкого риска по шкале SCORE, выявлен 1 человек с высоким риском по уровню сТnI (табл. 6). Из 56 славянских мужчин с умеренным риском по SCORE трое были отнесены к категории высокого риска по уровню сТnI. Из 193 славянских женщин,

Таблица 3

УРОВЕНЬ СТН1 У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЯХ ФАКТОРОВ РИСКА, ME [Q25; Q75] В ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Показатель	Кыргызы				Славяне			
	N	Мужчины	Женщины	p-значение	N	Мужчины	Женщины	p-значение
Образование								
Высшее	198	1,4 [0,6; 2,2]	0,9 [0,4; 1,7]	0,006	164	1,4 [0,9; 2,2]	1,2 [0,4; 2,1]	0,265
Среднее и ниже	544	1,1 [0,5; 2,0]	0,8 [0,2; 1,5]	<0,001	313	1,7 [0,9; 2,6]	1,2 [0,6; 2,1]	0,009
Курение								
Не курит	528	1,3 [0,7; 2,2]	0,9 [0,3; 1,5]	<0,001	330	1,5 [1,0; 2,2]	1,2 [0,5; 2,1]	0,037
Курил/бросил	214	1,1 [0,4; 2,0]	0,5 [0,4; 1,3]	0,046	147	1,7 [0,8; 2,6]	1,3 [0,6; 2,2]	0,374
АД		*	*			*	*	
< 140/90 мм рт. ст.	541	1,1 [0,5; 2,0]	0,7 [0,2; 1,4]	<0,001	312	1,4 [0,7; 2,2]	1,0 [0,4; 1,9]	0,080
≥ 140/90 мм рт. ст.	201	1,7 [0,8; 2,9]	1,0 [0,5; 1,7]	0,002	165	2,0 [1,2; 3,0]	1,4 [0,8; 2,3]	0,013
Ожирение						*		
ИМТ < 30 кг/м ²	569	1,2 [0,5; 2,1]	0,8 [0,2; 1,5]	<0,001	335	1,5 [0,8; 2,2]	1,1 [0,4; 2,1]	0,075
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	171	1,4 [0,6; 2,1]	0,9 [0,4; 1,8]	0,111	138	2,1 [1,2; 4,8]	1,4 [0,7; 2,0]	0,004
СД (анамнез или глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л)						*		
Нет	524	1,2 [0,5; 2,1]	0,8 [0,2; 1,4]	<0,001	285	1,5 [0,8; 2,2]	1,0 [0,4; 1,9]	0,026
Есть	214	1,2 [0,8; 2,2]	0,9 [0,4; 1,6]	0,041	191	2,2 [1,2; 3,9]	1,3 [0,7; 2,2]	0,007
ОХС								
< 5 ммоль/л	698	1,2 [0,5; 2,0]	0,8 [0,3; 1,5]	<0,001	435	1,6 [0,8; 2,3]	1,2 [0,6; 2,1]	0,027
≥ 5 ммоль/л	44	1,4 [0,7; 3,9]	0,8 [0,0; 1,2]	0,052	42	1,8 [1,0; 5,0]	0,9 [0,4; 1,9]	0,080
ХС ЛПВП			**			*	*	
≥ 1/1,2 ммоль/л (М/Ж)	427	1,1 [0,5; 2,0]	0,7 [0,1; 1,3]	<0,001	215	1,4 [0,7; 2,1]	0,9 [0,4; 1,8]	0,044
< 1/1,2 ммоль/л (М/Ж)	315	1,4 [0,7; 2,3]	1,0 [0,4; 1,8]	0,033	262	1,8 [1,0; 2,8]	1,4 [0,7; 2,3]	0,015
ТГ			*					
≤ 1,7 ммоль/л	332	1,1 [0,5; 2,1]	0,7 [0,2; 1,3]	<0,001	203	1,5 [0,7; 2,6]	1,1 [0,4; 2,1]	0,065
> 1,7 ммоль/л	410	1,2 [0,7; 2,1]	0,9 [0,3; 1,6]	0,001	274	1,6 [1,0; 2,3]	1,3 [0,6; 2,1]	0,057

Показатель	Кыргызы				Славяне			
	N	Мужчины	Женщины	р-значение	N	Мужчины	Женщины	р-значение
ИМ в анамнезе	530	1,1 [0,5; 2,0]	0,7 [0,3; 1,4]	<0,001	342	1,5 [0,8; 2,3]	*	0,023
	211	1,4 [0,7; 2,2]	1,0 [0,6; 1,8]	0,123	135	1,7 [1,0; 2,5]	1,8 [0,8; 2,4]	0,635
ОНМК в анамнезе	734	1,2 [0,5; 2,1]	0,8 [0,3; 1,5]	<0,001	464	1,6 [0,8; 2,3]	*	0,013
	8	1,2 [0,2; 2,5]	1,0 [0,9; 1,2]	1,000	13	2,2 [1,4; 2,7]	2,7 [2,6; 5,5]	0,175
Шкала SCORE	723	1,2 [0,5; 2,1]	0,8 [0,3; 1,5]	<0,001	459	1,6 [0,8; 2,4]	1,1 [0,5; 2,1]	0,007
	19	2,0 [1,1; 3,5]	1,1 [0,8; 1,8]	0,525	18	2,3 [2,0; 3,2]	1,8 [1,3; 2,0]	0,366

Примечание: АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин; ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; М/Ж — мужчины/женщины; ТГ — триглицериды; ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation; * — различие между группами риска внутри пола на уровне 0,05; ** — различие между группами внутри пола на уровне 0,001; р — значения приведены для критерия Манна-Уитни при сравнении двух групп и Крускала-Уоллиса при сравнении трех и более групп.

отнесенных по шкале SCORE к категории низкого риска, выявили 9 человек, имеющих умеренный и высокий риск по уровню сTnI. Из 88 кыргызских женщин из категории умеренного риска по шкале SCORE 2 женщины имели высокий риск по уровню сTnI.

Обсуждение

В настоящей статье представлены результаты наблюдательного исследования, выполненного на представительной выборке населения Кыргызской Республики, включающей 1256 человек в возрасте 20–64 лет. Проведена оценка распределения сTnI в кыргызской и славянской группах, изучены ассоциации сTnI с сердечно-сосудистыми ФР, а также сравнительная оценка с европейской шкалой риска SCORE.

По данным многофакторного регрессионного анализа, концентрация сTnI в крови, определенная высокочувствительным методом, ассоциирована с возрастом, полом и наличием ряда сердечно-сосудистых ФР. Подобные закономерности были выявлены ранее в других исследованиях [10, 14, 19].

Как в кыргызской, так и в славянской группах медианный уровень сTnI у мужчин оказался статистически значимо выше, чем у женщин. Медианный уровень сTnI у славянских мужчин был выше на 0,41 пг/мл (р = 0,010), чем у кыргызских мужчин. Медианный уровень сTnI у славянских женщин выше на 0,32 пг/мл (р = 0,003), чем у кыргызских женщин.

Важно отметить увеличение концентрации сTnI с возрастом у лиц обоего пола в кыргызской и славянской группах. При этом в возрасте 20–30 лет уровень сTnI у мужчин выше, чем у женщин в обеих выборках. Однако с возрастом темп прироста сTnI у женщин выше, чем у мужчин как в кыргызской, так и в славянской группах. Подобная возрастно-половая диссоциация была отмечена в другом исследовании, выполненном на представительной выборке населения одного из российских регионов [14]. Так, исследователями было отмечено, что в молодом возрасте концентрация сTnI у женщин значительно ниже, чем у мужчин, и только к 72 годам уровни показателя начинают выравниваться [14]. Возможной причиной таких различий является эстрогенная защита женщин фертильного возраста, препятствующей повышению концентрации сTnI [20].

сTnI ассоциирован практически со всеми традиционными ФР [21]. Отмечены значимые

Таблица 4

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ СТnI С ФАКТОРАМИ РИСКА

Показатель	Однофакторный анализ		Анализ с поправкой на пол, возраст и национальность [#]		Многофакторный анализ ^{##}	
	β	95% ДИ	β	95% ДИ	β	95% ДИ
ФР	β	95% ДИ	β	95% ДИ	β	95% ДИ
Курит сейчас или бросил	0,20	(-0,02-0,42)	-0,01	(-0,22-0,21)	0,04	(-0,17-0,25)
АГ	0,30	(0,11-0,49)*	0,26	(0,06-0,45)*	0,20	(0,01-0,38)*
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,10	(-0,10-0,30)	0,00	(-0,18-0,17)	0,06	(-0,17-0,30)
Абдоминальное ожирение (ОТ 102/88 см, М/Ж)	0,10	(-0,08-0,28)	0,00	(-0,17-0,17)	-0,13	(-0,35-0,10)
СД/глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л)	0,00	(-0,36-0,36)	-0,05	(-0,30-0,21)	-0,24	(-0,52-0,03)
Повышенный уровень ОХС ≥ 5 ммоль/л	0,40	(0,25-0,55)**	0,29	(0,12-0,45)**	0,29	(0,12-0,46)*
Сниженный уровень ХС ЛПВП $< 1/1,2$ ммоль/л (М/Ж)	0,20	(0,06-0,34)*	0,14	(-0,02-0,29)	0,14	(-0,02-0,30)
Повышенный уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	0,40	(0,20-0,60)**	0,31	(0,14-0,48)**	0,21	(0,03-0,39)*
ИМ в анамнезе	1,00	(-0,18-2,18)	0,44	(-0,49-1,37)	-0,06	(-0,72-0,59)
ОНМК в анамнезе	0,60	(0,15-1,05)*	0,36	(0,19-0,52)**	0,42	(0,02-0,83)*
СКФ < 90 мл/мин/1,73 м ²	0,30	(0,14-0,46)**	0,01	(-0,15-0,18)	-0,01	(-0,17-0,15)

Примечание: ФР — фактор риска; ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; М/Ж — мужчины/женщины; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Коэффициент β показывает, на сколько пг/мл увеличивается медиана сТnI при наличии соответствующего ФР: # — включая произведение пола и возраста; ## — в многофакторный анализ включены все факторы риска из таблицы, а также пол и возраст; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.001$.

Таблица 5

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СОГЛАСНО УРОВНЮ РИСКА, ОПРЕДЕЛЕННОГО ПО СТnI И ПО SCORE (КЫРГЫЗЫ)

Показатель	ESC SCORE				
	< 1 %, низкий	1–4,99 %, умеренный	5–9,99 %, высокий	> 10 %, очень высокий	Всего, N = 742
Мужчины					
< 6 пг/мл	209 (63,9)	91 (27,8)	9 (2,7)	6 (1,8)	315 (96,3)
6–12 пг/мл	3 (0,9)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0)	7 (2,1)
> 12 пг/мл	1 (0,3)	3 (0,9)	0 (0)	1 (0,3)	5 (1,5)
Женщины					
< 4 пг/мл	345 (83,1)	46 (11,1)	2 (0,5)	0 (0)	393 (94,7)
4–10 пг/мл	10 (2,4)	6 (1,4)	0 (0)	0 (0)	16 (3,8)
> 10 пг/мл	4 (1,0)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	6 (1,4)

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СОГЛАСНО УРОВНЮ РИСКА, ОПРЕДЕЛЕННОГО ПО СТnI И ПО SCORE (СЛАВЯНЕ)

Показатель	ESC SCORE				
	< 1 %, низкий	1–4,99 %, умеренный	5–9,99 %, высокий	> 10 %, очень высокий	Всего, N = 477
Мужчины					
< 6 пг/мл	95 (51,1)	52 (27,9)	23 (12,4)	7 (3,8)	177 (95,2)
6–12 пг/мл	0 (0)	1 (0,5)	3 (1,6)	1 (0,5)	5 (2,7)
> 12 пг/мл	1 (0,5)	3 (1,6)	0 (0)	0 (0)	4 (2,1)
Женщины					
< 4 пг/мл	184 (63,2)	74 (25,4)	3 (1,0)	0 (0)	264 (90,7)
4–10 пг/мл	2 (0,7)	12 (4,1)	2 (0,7)	0 (0)	16 (5,5)
> 10 пг/мл	7 (2,4)	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0)	11 (3,8)

положительные ассоциации с наличием АГ у мужчин и женщин. Между тем связи сTnI с уровнем ХС ЛПВП и ТГ, наличием ИМ в анамнезе были характерны только для кыргызских женщин. В популяции славянских мужчин выявлена связь сTnI с уровнем ХС ЛПВП, ожирением, наличием СД, славянских женщин — с уровнем ХС ЛПВП, наличием ИМ и ОНМК в анамнезе. Однако в многофакторном анализе положительная связь сTnI выявлена с четырьмя факторами: АГ, повышенный уровень ОХС, ТГ, ОНМК в анамнезе.

Согласно результатам проспективных популяционных исследований, учет повышенной концентрации сTnI, определенного с помощью диагностикума Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott, США), позволяет повысить информативность шкал стратификации риска неблагоприятных исходов у лиц без явных ССЗ и реклассифицировать риск у части из них [6, 7, 10, 11, 14]. В настоящем исследовании учет этого показателя у лиц, не переносивших ИМ или инсульт, также позволил реклассифицировать риск неблагоприятного исхода, оцененный по шкале SCORE, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Заключение

Анализ уже выполненных исследований позволил сделать вывод о том, что сTnI является потенциальным сильным маркером, дополняющим традиционные шкалы риска и применимым в рамках стратегий первичной профилактики ССЗ [22], что подтверждено в настоящем исследовании на популяции Кыргызской Республики.

Финансирование / Funding

Исследование было выполнено при финансовой поддержке компании ЭББОТТ (Abbott Diagnostics), США. / The study was carried out with the financial support of Abbott Diagnostics, USA.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- World Heart Organization fact sheets: cardiovascular disease [cited 2022 Dec 9]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Republican Medical Information Center [cited 2022 Dec 9]. Available from: <http://cez.med.kg>
- Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008;451(7181):949–952. doi:10.1038/nature06802
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *J Am Med Assoc*. 2003;290(7):898–904. doi:10.1001/jama.290.7.898
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitmanet BR, Bax JJ, Morrow DA et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
- Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2016;37(30):2428–2437. doi:10.1093/eurheartj/ehw172
- Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4050–4056. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083
- Farmakis D, Andreadou I, Aessopos A. High-sensitivity troponin assays: Ready for prime-time use as surrogates of subclinical myocardial injury? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):166. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.058

9. Hughes MF, Ojeda F, Saarela O, Jørgensen T, Zeller T, Palosaari T et al. Association of repeatedly measured high-sensitivity-assayed troponin I with cardiovascular disease events in a general population from the MORGAM/BiomarCaRE study. *Clin Chem*. 2017;63(1):334–342. doi:10.1373/clinchem.2016.261172
10. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR et al. High-sensitivity troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Study. *Circulation*. 2019;139(23):2642–53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772
11. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Røsjø H et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the HUNT Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(8):949–55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004
12. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):558–68. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.062
13. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenbreg S. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Circulation*. 2015;131(21):1851–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014522
14. Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Метельская В. А. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940 [Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Metelskaya VA et al. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940. In Russian].
15. Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Метельская В. А. и др. Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2980. doi:10.15829/1728-8800-2021-2980 [Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Metelskaya VA et al. Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2980. doi:10.15829/1728-8800-2021-2980. In Russian].
16. Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Полуванов А. Г., Алиханова К. А., Каширин А. К., Халматов А. Н. и др. Этнические особенности распространенности основных сердечно-сосудистых факторов риска среди жителей сельской местности в российском регионе и регионах Кыргызстана и Казахстана. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):113–121. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-113-121 [Kontsevaya AV, Myrzammatova AO, Polupanov AG, Alikhanova KA, Kashirin AK, Khalmatov AN et al. Ethnic specifics of the main cardiovascular risk factors prevalence among rural inhabitants of a Russian region and regions of Kyrgyzstan and Kazakhstan. *Russ J Cardiol*. 2017;(6):113–121. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-113-121. In Russian].
17. Мырзаматова А. О., Концевая А. В., Полуванов А. Г., Алтымышева А. Т., Каширин А. К., Сиротко М. Л. и др. Результаты 7-летнего проспективного наблюдения в исследовании Интерэпид: факторы, влияющие на общую и сердечно-сосудистую смертность сельских жителей России и Кыргызской Республики. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):4999. doi:10.15829/1560-4071-2022-4999 [Myrzammatova AO, Kontsevaya AV, Polupanov AG, Altymysheva AT, Kashirin AK, Sirotko ML et al. Results of a 7-year prospective follow-up in the Interepid study: factors influencing all-cause and cardiovascular mortality in rural residents of Russia and the Kyrgyz Republic. *Russ J Cardiol*. 2022;27(5):4999. doi:10.15829/1560-4071-2022-4999. In Russian].
18. Мырзаматова А. О., Каширин А. К., Концевая А. В., Сиротко М. Л., Муканеева Д. К., Худяков М. Б. Семилетняя выживаемость и ассоциация факторов риска с общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний среди сельских жителей Самарской области. *Экология человека*. 2021;12:23–29. doi:10.33396/1728-0869-2021-12-23-29 [Myrzammatova AO, Kashirin AK, Kontsevaya AV, Sirotko M, Mukaneeva DK, Khudyakov MB. Seven-year survival and associations of risk factors with all-cause and cardiovascular mortality among rural residents of Samara Region. *Ekologiya Cheloveka = Human Ecology*. 2021;12:23–29. doi:10.33396/1728-0869-2021-12-23-29. In Russian].
19. Januzzi JL Jr, Mahler SA, Christenson RH, Rymer J, Newby LK, Body R et al. Recommendations for institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1059–1077. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.046
20. Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, Ruscio E, Sciomer S, Moscucci F et al. Sex-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin: is less more? *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:9546931. doi:10.1155/2019/9546931
21. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs A et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population. *Circulation*. 2019;139(24):2754–2764. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529
22. Leite L, Matos P, Leon-Justel A, Espírito-Santo C, Rodríguez-Padial L, Rodrigues F et al. High sensitivity troponins: a potential biomarkers of cardiovascular risk for primary prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1054959. doi:10.3389/fcvm.2022.1054959

Информация об авторах

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе, руководитель отдела укрепления общественного здоровья ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2062-1536, e-mail: koncanna@yandex.ru;

Полупанов Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научной группы отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ORCID: 0000-0002-4621-3939, e-mail: polupanov_72@mail.ru;

Муканеева Динара Кямиловна — научный сотрудник отдела укрепления общественного здоровья ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2682-7914, e-mail: mdksc@mail.ru;

Куценко Владимир Александрович — старший научный сотрудник лаборатории биостатистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им.

М. В. Ломоносова», ORCID: 0000-0001-9844-3122, e-mail: vlakutsenko@ya.ru;

Яровая Елена Борисовна — доктор физико-математических наук, руководитель лаборатории биостатистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», ORCID: 0000-0002-6615-4315, e-mail: yarova@mech.math.msu.su;

Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна — научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ORCID: 0000-0003-0813-4719, e-mail: dmyskal@gmail.com;

Белинова Анна Валерьевна — аспирант кафедры терапии № 2 специальности «Лечебное дело» Кыргызско-Российского славянского университета им. Б. Н. Ельцина, ORCID: 0000-0003-1826-8817, e-mail: annaromanova12@mail.ru;

Мамасаидов Жажонгир Абдимуталибович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 2 специальности «Лечебное дело» Кыргызско-Российского славянского университета им. Б. Н. Ельцина, ORCID: 0000-0002-5401-4753, e-mail: zhahongir@mail.ru;

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

Author information

Anna V. Kontsevaya, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, Head, Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0003-2062-1536, e-mail: koncanna@yandex.ru;

Andrey G. Polupanov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Group of the Arterial Hypertension Department, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrakhimov, ORCID: 0000-0002-4621-3939, e-mail: polupanov_72@mail.ru;

Dinara K. Mukaneeva, MD, Researcher at the Department of Public Health Promotion, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0003-2682-7914, e-mail: mdksc@mail.ru;

Vladimir A. Kutsenko, Senior Researcher, Laboratory of Biostatistics of the 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: vlakutsenko@ya.ru;

Elena B. Yarovaya, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head, Biostatistics Laboratory, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Professor, Probability Theory Department, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, ORCID: 0000-0002-6615-4315, e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su;

Myskal T. Duishenalieva, MD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrakhimov, ORCID: 0000-0003-0813-4719, e-mail: dmyskal@gmail.com;

Anna V. Belinova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy No. 2 specialty “Medical Business”, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, ORCID: 0000-0003-1826-8817, e-mail: annaromanova12@mail.ru;

Zhahongir A. Mamasaidov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy No. 2 specialty “Medical Science”, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, ORCID: 0000-0002-5401-4753, e-mail: zhahongir@mail.ru;

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, DSc, 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 613.79+616.89-008.454

Реактивность сна к стрессу и инсомния: показатели сна и молекулярные маркеры

А. Д. Гордеев^{1,2}, М. В. Бочкарев¹, Л. С. Коростовцева¹,
Е. Н. Заброда^{1,2}, В. В. Амелина^{1,3}, С. И. Осипенко^{1,4},
Ю. В. Свиряев¹, А. Н. Алёхин³

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

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Российский
государственный педагогический университет
имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гордеев Алексей Дмитриевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–49 (доб. 005726).
E-mail: gordeevalexei@gmail.com

*Статья поступила редакцию
07.11.22 и принята к печати 21.12.22.*

Резюме

Актуальность. Исследователями ведется поиск признаков, предрасполагающих к развитию инсомнии. С данной целью была разработана концепция реактивности сна к стрессу — характеристики, в соответствии с которой повышается вероятность нарушения сна после стрессового воздействия. Существует необходимость объективизации показателей, изменяющихся при повышенной реактивности сна к стрессу. **Цель исследования** — выявление объективных показателей сна и молекулярных маркеров реактивности сна к стрессу для определения ее места в структуре профилактики и коррекции инсомнического расстройства. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 42 человека с жалобами на нарушения сна и 23 добровольца без значимых жалоб на проблемы со сном в возрасте от 18 до 72 лет, из них 19 мужчин и 55 женщин, исключены 9 человек. Оценка реактивности сна к стрессу производилась с помощью опросника Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST). Для скрининга тревожности использовался Интегративный тест тревожности. Оценка показателей сна производилась с помощью полисомнографии (ПСГ). Утром после ПСГ собирались образцы плазмы крови для определения нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также в течение одной недели после ПСГ был проведен сбор суточной мочи для определения уровня метаэпинефринов. **Результаты.** Обнаружено, что среди лиц с низкой реактивностью сна к стрессу с низким уровнем тревоги — 64% без жалоб на нарушения сна, а при высокой реактивности в сочетании со средне-высоким уровнем тревоги — 79% с инсомнией. По показателям ПСГ обнаружены значимые различия в группах с низкой и высокой реактивностью: в группе с низкой реактивностью была выше эффективность сна и доля второй стадии медленного сна, а также ниже латентность ко сну и время бодрствования после начала сна. Кроме этого, у лиц с низкой реактивностью выше содержание BDNF в крови, и оно положительно коррелирует с содержанием метаэпинефринов в моче и абсолютной длительностью третьей стадии медленного сна, отрицательно — с латентностью ко сну. **Заключение.**

Лица с высокой реактивностью сна к стрессу имеют более низкие показатели качества и глубины сна, что совпадает с результатами других исследований. Можно предположить, что уровень BDNF является маркером реактивности сна к стрессу и свидетельствует о потенциальной адаптации к стрессу.

Ключевые слова: инсомния, реактивность сна к стрессу, метаэпинефрины, мозговой нейротрофический фактор, полисомнография, нарушения сна, тревога

Для цитирования: Гордеев А. Д., Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Заброда Е. Н., Амелина В. В., Осипенко С. И., Свирыев Ю. В., Алёхин А. Н. Реактивность сна к стрессу и инсомния: показатели сна и молекулярные маркеры. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):91–99. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-91-99

Sleep reactivity to stress and insomnia: sleep measures and molecular markers

A. D. Gordeev^{1,2}, M. V. Bochkarev¹, L. S. Korostovtseva¹,
E. N. Zabroda^{1,2}, V. V. Amelina^{1,3}, S. I. Osipenko^{1,4},
Yu. V. Sviryaev¹, A. N. Alekhin³

¹ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³ Herzen State Pedagogical University of Russia,
St Petersburg, Russia

⁴ Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksey D. Gordeev,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702–37–49 (add. 005726).
E-mail: gordeevalexei@gmail.com

Received 7 November 2022;
accepted 21 December 2022.

Abstract

Objective. To identify objective measures of sleep and molecular markers of sleep reactivity to stress to determine its role for insomnia prevention and management. **Design and methods.** The sample included 42 subjects with sleep disturbances and 23 subjects without sleep-related complaints (control group) aged 18 to 72 years. Altogether there are 19 men and 55 women. Nine participants were excluded from the study. Sleep reactivity to stress was assessed using the Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST) questionnaire. The Integrative Anxiety Test was used to screen for anxiety. Sleep indices were assessed by polysomnography (PSG). Blood plasma samples were collected in the morning after PSG to determine brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and 24-hour urine was collected one week after PSG to assess metanephrine levels. **Results.** There were 64% healthy subjects with low sleep reactivity to stress and low anxiety and 79% subjects showed insomnia among persons with high sleep reactivity and anxiety. Significant differences in PSG measures were found in groups with low and high sleep reactivity: the efficiency of sleep and the percentage of the second stage of NREM sleep were higher in group with low reactivity, also sleep latency and wake time after sleep onset were lower in group with high reactivity. In addition, serum BDNF level was significantly higher in group with low reactivity, and it correlates positively with daily urinary metanephrine excretion and the absolute duration of stage N3 and negatively with sleep latency. **Conclusions.** Subjects with high reactivity to stress have lower sleep quality and depth that corresponds to other studies. The level of BDNF is a possible marker of sleep reactivity to stress and it can indicate the potential adaptation to stress.

Key words: insomnia, sleep reactivity to stress, metanephrine, brain-derived neurotrophic factor, polysomnography, sleep disorders, anxiety

For citation: Gordeev AD, Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Zabroda EN, Amelina VV, Osipenko SI, Sviryaev YuV, Alekhin AN. Sleep reactivity to stress and insomnia: sleep measures and molecular markers. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):91–99. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-91-99

Введение

Среди нарушений сна одним из наиболее распространенных является инсомния: по различным оценкам, встречаемость острой инсомнии в общей популяции составляет от 30 до 54 %, тогда как хронической — около 27 % [1, 2]. Согласно Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (ICSD-3), для инсомнического синдрома характерны повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации и качества сна, проявляющиеся даже при наличии достаточных условий и времени для сна, вызывающие нарушения дневной деятельности [3]. Диагностическими критериями инсомнии являются: трудности с засыпанием и/или наличие непреднамеренных ночных и ранних утренних пробуждений ≥ 3 раз в неделю. Выделяют следующие формы инсомнии: острая (длится менее 3 месяцев) и хроническая (длится более 3 месяцев). В связи с ростом распространенности инсомнии [4] существует необходимость проведения профилактических мероприятий и применения индивидуального подхода в лечении инсомнии. С этими целями была создана концепция реактивности сна к стрессу [5]. Реактивность сна к стрессу — это характеристика уязвимости системы регуляции сна-бодрствования, проявляющаяся под воздействием патогенного стресса; иначе говоря, реактивность сна к стрессу — это преморбидное свойство, заключающееся в повышении вероятности нарушения сна после стрессового воздействия. Данная патогенетическая модель еще не была апробирована на российской выборке, а также существует вопрос о соотношении компонентов гиперактивации и реактивности сна к стрессу в структуре развития инсомнии. Гиперактивация выявляется на нескольких уровнях у больных хронической инсомнией, что отражено в другой патогенетической модели инсомнии — модели гиперактивации [6]. Ведется поиск молекулярных маркеров, свидетельствующих о гиперактивации и патологическом воздействии стресса. Считается, что хронический стресс может приводить к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН-системы) [7, 8], что, в свою очередь, может лежать в основе высокой реактивности сна к стрессу [9]. Дисрегуляция ГГН-системы и повышенная активность симпатической нервной системы являются предполагаемыми механизмами повышения риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности при инсомнии [10]. Уровень метаэпинефринов, кортизола и норадреналина рассматривается как возможный показатель активности ГГН-системы при инсомнии [11]. Другим биологическим маркером,

интересным в контексте отображения дисрегуляции гипоталамо-гипофизарной системы, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [12]. Тем не менее существует необходимость оценки взаимосвязи показателей BDNF и объективных характеристик сна у пациентов с инсомнией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие респонденты в возрасте от 18 до 72 лет: 42 человека с жалобами на нарушения сна (нарушение засыпания, поддержание сна или ранние пробуждения, регистрируемые 3 и более раз в неделю на протяжении 3 месяцев и более), обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, и 23 добровольца без жалоб на нарушения сна. Всем участникам проводилось полное полисомнографическое исследование (ПСГ) с использованием аппаратов Embla N 7000 (Natus, США) и SOMNO HD (SOMNOmedics, Германия) в течение одной ночи с оценкой основных характеристик сна по правилам AASM 2.5 [13]. Утром после ПСГ собирались образцы плазмы крови для определения мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также в течение одной недели после ПСГ был проведен сбор суточной мочи для определения уровня метаэпинефринов как косвенного показателя уровня стресса. В исследовании за основу была взята модель хронического стресса. Для анализа метаэпинефринов использовался метод жидкостной хроматографии, референсные значения для метаэпинефринов были $< 0,068$ мг/сут [14]. Все критерии исключения: наличие острой или хронической сопутствующей патологии, требующей приема препаратов, которые могли существенно повлиять на показатели сна, метаэпинефринов в моче и содержания BDNF в крови; сменная работа; индекс апноэ-гипопноэ ≥ 15 эпизодов в час, а также индекс периодических движений конечностей ≥ 15 эпизодов в час по данным ПСГ. Из исследования в соответствии с критериями было исключено 9 человек. В день проведения ПСГ проводился структурированный опрос с заполнением ряда опросников. Реактивность сна к стрессу оценивалась с помощью опросника Форда по влиянию стресса на сон (the Ford Insomnia Response to Stress Test, FIRST) [15]. Нами было выбрано пороговое значение 18 баллов для разделения лиц на группы низкой (< 18 баллов) и высокой (≥ 18 баллов) реактивности; данное значение из двух оптимальных (18 и 16 баллов) имеет чувствительность 62 % и специфичность 67 % в предсказании возникновения бессонницы в течение одного года [16]. Для оценки тревожности использовался Ин-

тегративный тест тревожности [17], по результатам которого производилось дополнительное деление на группы с низкими и средне-высокими показателями ситуативной тревожности по предполагаемым авторами значениям. Для скрининга уровня депрессии использовалась шкала Цунга для самооценки депрессии (Zung Self-Rating Depression Scale) [18], деление на группы производилось по признаку отсутствия/наличия депрессивных проявлений в соответствии с авторской интерпретацией методики.

Пациентам были даны необходимые инструкции и рекомендации по подготовке к проведению обследований. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России № 02–20 от 17.02.2020. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Для анализа статистических данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Использовались следующие математико-статистические процедуры: описательные статистики (минимум, максимум, медиана), критерий Колмогорова–Смирнова для оценки нормальности распределения показателей, в зависимости от характеристик данных (шкала переменной, количество значений и нормальность распределения) использовались: U-критерий Манна–Уитни для сравнения групп, χ^2 -критерий Пирсона и точный критерий Фишера (при количестве наблюдений меньше 5) для анализа качественных переменных, коэффициенты корреляции Спирмена для поиска взаимосвязей. Регрессионный анализ не применялся из-за малой выборки. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05.

Результаты

В группу с низкой реактивностью сна к стрессу вошло 7 человек с нарушениями сна и 7 — без них, из них 3 мужчин и 11 женщин, в группе же с высокой реактивностью сна к стрессу оказалось 16 лиц без нарушений сна и 35 человек с инсомнией, из них 12 мужчин и 39 женщин. Медиана возраста в группе с низкой реактивностью сна к стрессу составила 40 лет (18; 70), в группе с высокой реактивностью — 36 лет (18; 72). Между группами не было выявлено значимых различий по возрасту, статусу работы и курения, индексу массы тела, окружности шеи и окружности талии (табл. 1). Среди лиц с низкой реактивностью сна к стрессу и низким уровнем тревоги 64% не имели нарушений сна, а среди лиц с высокой реактивностью сна к стрессу и со средне-высоким уровнем ситуативной тревоги было 79% с нарушениями сна ($\chi^2 = 7,357$; $p = 0,007$). По ре-

зультатам оценки параметров ПСГ были выявлены следующие значимые различия между группами: у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу была ниже эффективность сна ($p = 0,006$) и доля второй медленноволновой фазы сна ($p = 0,048$), при этом выше латентность ко сну ($p = 0,025$) и время бодрствования после засыпания ($p = 0,021$). Дополнительно, по рекомендациям Национального фонда сна США, произведено деление на группы согласно возрастным нормам по патологиям сна, определяемым с помощью ПСГ: по длительности засыпания более 30 минут (для лиц от 18 и старше) и по времени бодрствования после начала сна, где для лиц от 18 до 64 лет патологией является показатель более 20 минут, а для лиц от 65 лет — более 30 минут [19]. У 88% респондентов с высокой реактивностью сна к стрессу отклонение от нормы выявлялось по показателю времени бодрствования после начала сна ($\chi^2 = 4,321$; $p = 0,038$).

Кроме этого, было установлено, что уровень BDNF в крови был ниже у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу ($p = 0,032$). В ходе корреляционного анализа были найдены следующие значимые взаимосвязи: содержание BDNF в крови положительно коррелирует с экскрецией метаэпинефринов ($r = 0,778$; $p < 0,01$), а также взаимосвязано с показателями сна — отрицательно с латентностью ко сну ($r = -0,314$; $p < 0,05$) и положительно с абсолютной длительностью третьей стадии медленного сна ($r = 0,334$; $p < 0,05$).

Значимых различий в уровне BDNF в группах с субъективными жалобами на нарушения сна и без жалоб ($p = 0,696$); курящих и некурящих ($p = 1$); с признаками депрессии и без них ($p = 0,598$) не выявлено (табл. 2).

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с имеющимися данными об объективных показателях нарушения сна при высокой реактивности сна к стрессу. Так, лица с высокой реактивностью сна к стрессу демонстрировали в среднем более низкую эффективность сна (81% против 89%) и более высокую латентность ко сну (23 минуты против 9 минут) [20, 21], в нашем же исследовании показатель эффективности сна 83,95% против 74,55% (у респондентов с высокой реактивностью сна к стрессу ниже в среднем на 9,4%), а время латентности ко сну составило 16,6 против 29,85 минуты (у высокорезактивных лиц выше в среднем на 13,25 минуты, почти в 2 раза). Эффективность сна в обеих группах менее 85%, что по рекомендациям Национального фонда сна США [19] считается ниже нормы. Это можно объяснить тем, что половину группы с низкой реактив-

Таблица 1

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ РЕАКТИВНОСТИ СНА
К СТРЕССУ (МЕДИАНА (MIN; MAX))**

Параметр	Группа низкой реактивности (n = 14)	Группа высокой реактивности (n = 51)	p-значение
Возраст, годы	40 (18; 70)	36 (18; 72)	p = 0,789
Пол, мужчины/женщины, n	3/11	12/39	$\chi^2 = 0,27$; p = 0,869
Статус работы, работающие/безработные, n	9/5	34/17	$\chi^2 = 0,28$; p = 0,868
Курение, курящие/некурящие, n	2/12	6/45	p = 1,000
Индекс массы тела, кг/м ²	22,91 (18,49; 34,13)	23,81 (16,80; 36,36)	p = 0,733
Окружность шеи, см	78,5 (69; 109)	78 (62; 120)	p = 0,304
Окружность талии, см	37 (14; 43)	34,25 (29; 45)	p = 0,601
BDNF, пг/мл	27185 (22021,8; 43991,4)	21524 (309,2; 43047,2)	p = 0,032
Результаты полисомнографии			
Продолжительность сна, минуты	430,8 (309; 482)	371,5 (140,4; 550)	p = 0,94
Эффективность сна, %	83,95 (70,1; 96,4)	74,55 (33,8; 95,5)	p = 0,006
Продолжительность времени бодрствования после начала сна, мин	29,385 (13; 126)	86,23 (7,5; 291,3)	p = 0,021
Латентность ко сну, мин	16,6 (5; 48)	29,85 (1,4; 225,6)	p = 0,025
Доля 1-й стадии медленного сна от общего времени сна, %	4,95 (1,3; 29,3)	5,850 (2,6; 44,4)	p = 0,398
Доля 2-й стадии медленного сна от общего времени сна, %	55 (30,4; 60)	48,4 (11,4; 74,8)	p = 0,048
Доля 3-й стадии медленного сна от общего времени сна, %	20,2 (6,6; 35,5)	18,9(0,2; 40)	p = 0,739
Доля REM стадии сна от общего времени сна, %	18,95 (4,2; 24,5)	15,75 (0; 28)	p = 0,394

Примечание: * BDNF — мозговой нейротрофический фактор; REM — фаза быстрого сна.

Таблица 2

**УРОВЕНЬ BDNF В ГРУППАХ КУРЯЩИХ/НЕКУРЯЩИХ,
С ОТСУТСТВИЕМ/НАЛИЧИЕМ ДЕПРЕССИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ (МЕДИАНА (MIN; MAX))**

Курение		
Курящие	Некурящие	p-значение
23421,5 (6616,8; 43991,4) пг/мл	23499,2 (16287,4; 36380,8) пг/мл	p = 1,000
Депрессия		
Наличие депрессивных проявлений	Отсутствие депрессивных проявлений	p-значение
23421,5 (2931; 43991,4) пг/мл	16427,2 (309,2; 25754,4) пг/мл	p = 0,101

Примечание: * BDNF — нейротрофический фактор мозга.

ностью составляли лица, сообщавшие о проблемах со сном. Как в нашем, так и в другом исследовании средние показатели латентности ко сну и времени бодрствования после засыпания у лиц с низкой реактивностью в норме, а у высокореактивных респондентов свидетельствуют об отклонении от нормы. При валидации французской версии FIRST было обнаружено, что у лиц с высокой реактивностью сна больше время бодрствования после засыпания [21], что также согласуется с нашими результатами. У лиц с низкой реактивностью сна к стрессу выше доля второй стадии медленного сна, что говорит о большей глубине сна.

Сама по себе высокая реактивность сна к стрессу еще не означает наличие проблем со сном. В нашем исследовании взаимодействие фактора наличия субъективных жалоб на нарушения сна в данный момент и типа реактивности является незначимым ($\chi^2 = 1,539$; $p = 0,215$), но при включении в анализ ситуативной тревоги (тревожности как состояния) становится значимым. Наличие тревожности есть одно из проявлений эмоциональной гиперактивации. Отсюда следует, что риск развития инсомнии у лиц с высокой реактивностью повышается при наличии тревоги как состояния. Но жалобы на нарушения сна встречаются не только у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу. Можно предположить, что реактивность сна к стрессу является преморбидным свойством, предрасполагающим к развитию бессонницы, но не необходимым. Таким образом, для профилактики инсомнии у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу следует работать с устранением состояния гиперактивации, проявляющейся, например, эмоционально (в том числе в ситуативной тревоге).

В предыдущей нашей работе было показано, что в группах больных инсомнией и без жалоб на нарушения сна не было значимых различий активности симпатoadреналовой системы по экскреции метаэпинефринов [22], хотя в других исследованиях уровень метаэпинефринов был выше у лиц с инсомнией наряду с кортизолом, а экскреция норадреналина была ниже [11]. Различия наблюдались в более старшей возрастной группе. Также низкая эффективность сна (< 70%) была взаимосвязана с уровнем экскреции кортизола [23].

BDNF представляет интерес как другой потенциальный маркер гиперактивации при инсомнии. В классическом понимании он является показателем метаболизма и активности головного мозга. Существуют данные, указывающие на зависимость уровня BDNF от реакции на стресс и на дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарной системы. Так, острый стресс приводит к увеличению экспрессии BDNF

в гиппокампе грызунов, а хронический стресс (который и вызывает дисрегуляцию ГГН-системы), наоборот, снижает [12, 24, 25]. Ученые из Швейцарии выдвинули гипотезу о взаимосвязи BDNF, стресса и сна. В своих исследованиях они указывают, что у лиц с наличием субъективных симптомов инсомнии уровень BDNF ниже, чем у лиц без жалоб на сон, при этом временная депривация сна вызывает повышение уровня BDNF [26, 27]. Так, в работе К. Schmitt и соавторов (2016) [28] говорится о более низком уровне BDNF у пациентов с субъективными проявлениями инсомнии по сравнению со здоровыми, у курящих людей по отношению к некурящим и у людей с депрессивной симптоматикой в сравнении с ее отсутствием (нейротрофическая теория депрессии), при этом в нашем исследовании значимых различий в уровне BDNF в данных группах не выявлено. Субъективная оценка наличия инсомнии может не соответствовать критериям инсомнии. У курящих людей в исходном исследовании не указана характеристика людей с табачной зависимостью (например, стаж), что затрудняет сопоставление результатов с нашим исследованием. Отсутствие различий в уровне BDNF по наличию депрессивных проявлений может объясняться общей слабой, доклинической выраженностью депрессивных симптомов. Но в нашем исследовании обнаружено, что содержание BDNF в крови выше у людей с низкой реактивностью сна к стрессу, а также что BDNF положительно взаимосвязан с абсолютной длительностью третьей стадии медленного сна (slow-wave sleep, SWS) и экскрецией метаэпинефринов, отрицательно — с латентностью ко сну. У третьей фазы есть специфическая характеристика медленноволновой активности, называемой slow-wave activity (SWA) [29]. Уровень SWA демонстрирует гомеостатическую потребность во сне, давление сна, которое способно уменьшать латентность наступления сна. По нашему мнению, имеющиеся корреляции BDNF опосредованно показывают его связь с SWA, что согласуется с имеющимися данными [28]. Положительная взаимосвязь экскреции метаэпинефринов и BDNF может говорить об адаптационном влиянии острого стресса [12, 24, 25]. Исследователи из США выдвигают гипотезу стрессчувствительности BDNF, в соответствии с которой нарушение экзогенной активности BDNF вызывает уязвимость к стресс-индуцированным заболеваниям [30]. Так как у лиц с низкой реактивностью сна к стрессу уровень BDNF и качество сна были выше, чем у высокореактивных респондентов, можно предположить, что при низкой реактивности сна к стрессу влияние стресса способствует адаптации, которая проявляется в повышении нейропластично-

сти и отсутствии выраженного снижения качества сна. Кратковременное лишение сна можно классифицировать как острый стресс, что позволяет использовать модель двунаправленного стресса: хронический стресс вызывает дисрегуляцию ГГН-системы, что в долгосрочной перспективе приводит к нарушению сна и снижению уровня BDNF, тогда как острая депривация сна может использоваться в качестве терапевтического вмешательства у некоторых пациентов с бессонницей в качестве компенсаторного механизма для нормализации уровня BDNF [12, 27].

У исследования были следующие ограничения: преобладание женщин в общей выборке; пациенты с инсомнией редко придерживались рекомендаций о сдаче анализов, что привело к малому количеству данных об уровне метаэпинефринов в группе с низкой реактивностью сна к стрессу, из-за чего было невозможно проведение статистического анализа по поиску различий в уровне метаэпинефринов в группах с низкой и высокой реактивностью сна к стрессу; в целом небольшой размер выборки препятствовал проведению более сложных видов анализа: дисперсионного, регрессионного и ROC-анализа; отсутствие оценки экскреции кортизола в суточной моче для поиска маркера хронического стресса. Достоинствами проведенного исследования являются объективная оценка показателей сна, исключение пациентов с коморбидными расстройствами сна и другими значимыми сопутствующими патологиями, что позволило оценить взаимосвязь реактивности сна к стрессу и инсомнии. Поиск факторов, приводящих к инсомнии у лиц с низкой реактивностью сна к стрессу, а также взаимодействие реактивности сна к стрессу с другими расстройствами сна (например, циркадианными и коморбидными) представляют перспективу дальнейших исследований.

Выводы

По результатам проведенного нами анализа выявлены следующие объективные показатели высокой реактивности сна к стрессу: снижение эффективности сна, второй стадии медленного сна, а также увеличение латентности ко сну и времени бодрствования после начала сна, что говорит о более низком качестве сна. Содержание BDNF было ниже у лиц с высокой реактивностью, связано с характеристиками глубины сна и экскрецией метаэпинефринов, таким образом, уровень BDNF может являться потенциальным маркером реактивности сна к стрессу и свидетельствовать о возможной адаптации к стрессу. Состояние тревоги у лиц с высокой реактивностью ассоциировано с наличием жалоб на нарушение сна.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 20–013–00874. / The study was supported by the RFBR grant № 20–013–00874.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Morin CM, Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms. *Sleep Med.* 2021;77:346–347. doi:10.1016/j.sleep.2020.06.005
- Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl):S76–S84. doi:10.37765/ajmc.2020.42769
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. doi:10.1378/chest.14-0970
- Lin L, Wang J, Ouyang X, Miao Q, Chen R, Liang FX et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med.* 2020;77:54–348.
- Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep.* 2013;37(8):1295–1304.
- Полуэктов М. Г., Пчелина П. В. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015;115(12):141–147. doi:10.17116/jnevro2015115112141-147 [Poluektov MG, Pchelina PV. Chronic insomnia: treatment methods based on the current “3P” model of insomnia. *S. S. Korsakov. J Neurol Psych.* 2015;115(12):141–147. doi:10.17116/jnevro2015115112141-147. In Russian].
- Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol.* 2010;61:81–109. doi:10.1146/annurev.psych.093008.100321
- Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull.* 2007;133(1):25–45.
- Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev.* 2010;14(1):19–31. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.002
- Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest.* 2017;152(2):435–444. doi:10.1016/j.chest.2017.01.026
- Grimaldi D, Reid KJ, Papalambros NA, Braun RI, Malkani RG, Abbott SM et al. Autonomic dysregulation and sleep homeostasis in insomnia. *Sleep.* 2021;44(6):zsaa274. doi:10.1093/sleep/zsaa274
- Giese M, Unternährer E, Hüttig H, Beck J, Brand S, Calabrese P et al. BDNF: an indicator of insomnia? *Mol Psychiatry.* 2014;19(2):151–152. doi:10.1038/mp.2013.10
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2018.
- Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, Langton K, Mangelis A, Pamporaki C et al. Reference intervals for LC–MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-

hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. *Clin Chim Acta*. 2019;490:46–54.

15. Drake CL, Friedman NP, Wright KP, Roth T. Sleep reactivity and insomnia: genetic and environmental influences. *Sleep*. 2011;34(9):1179–1188. doi:10.5665/SLEEP.1234

16. Kalmbach DA, Pillai V, Arnedt JT, Drake CL. Identifying at-risk individuals for insomnia using the ford insomnia response to stress test. *Sleep*. 2016;39(2):449–456.

17. Бизюк А. П., Вассерман Л. И., Иовлев Б. В. Применение интегративного теста тревожности: методические рекомендации. СПб: Изд-во НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2003. 23 с. [Bizyuk AP, Vasserman LI, Iovlev BV. Application of the integrative anxiety test: guidelines. St Petersburg, St Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute Editorial, 2005. 23 p. In Russian].

18. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psych*. 1965;12:63–70.

19. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. 2017;3(1):6–19. doi:10.1016/j.sleh.2016.11.006

20. Bonnet MH, Arand DL. Situational insomnia: Consistency, predictors, and outcomes. *Sleep*. 2003;26(8):1029–1036.

21. Chen I, Jarrin D, Rochefort A, Lamy M, Ivers H, Morin C. Validation of the French version of the Ford insomnia response to stress test and the association between sleep reactivity and hyperarousal. *Sleep Med*. 2015;16: S238.

22. Бочкарев М. В., Кулакова М. А., Кемстач В. В., Гордеев А. Д., Заброда Е. Н., Осипенко С. И. и др. Симптоадренальная активность и сон — поиск маркера гиперактивации при инсомнии. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):546–552. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552 [Bochkarev MV, Kulakova MA, Kemstach VV, Gordeev AD, Zabroda EN, Osipenko SI et al. Sympathoadrenal activity and sleep: in the search for a marker of hyperarousal in insomnia. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):546–552. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552. In Russian].

23. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3787–3794. doi:10.1210/jcem.86.8.7778

24. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995;15(3 Pt 1):1768–1777.

25. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995;15(11):7539–7547.

26. Lakshminarasimhan H, Chattarji S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. *PLoS One*. 2012;7(1):e30481.

27. Giese M, Unteraehrer E, Brand S, Calabrese P, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076050>

28. Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann Med*. 2016;48(1–2):42–51. doi:10.3109/07853890.2015.1131327

29. Dijk DJ. Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2 Suppl):S6–15.

30. Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psych*. 2020;25(10):2251–2274. doi:10.1038/s41380-019-0639-2

Информация об авторах

Гордеев Алексей Дмитриевич — лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-9916-9022, e-mail: gordeevalexei@gmail.com;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Группы сомнологии, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Заброда Екатерина Николаевна — лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студентка ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-4993-7067, e-mail: violonkitty@mail.ru;

Амелина Валерия Всеволодовна — младший научный сотрудник Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена, ORCID: 0000-0002-0047-3428, e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Осипенко Софья Игоревна — лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студентка ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2944-9904, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», руководитель Группы сомнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

Алехин Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена, ORCID: 0000-0002-6487-0625, e-mail: termez59@mail.ru.

Author information

Alexey D. Gordeev, Laboratory Assistant, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000-0001-9916-9022, e-mail: gordeevalexei@gmail.com;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of the World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Associate Professor, Department of Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Ekaterina N. Zabroda, Laboratory Assistant, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-

Petersburg State University, ORCID: 0000–0003–4993–7067, e-mail: violonkitty@mail.ru;

Valeria V. Amelina, Junior Researcher, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Senior Lecturer, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: 0000–0002–0047–3428, e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Sofya I. Osipenko, Laboratory Assistant, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Student, Pavlov University, ORCID: 0000–0003–2944–9904, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com;

Yuri V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Head, Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Head, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–3170–0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

Anatoly N. Alyokhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: 0000–0002–6487–0625, e-mail: termez59@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.13.002.2-007.64:616.134.95:616-089

Успешное комбинированное лечение пациентки с гигантской аневризмой задней нижней мозжечковой артерии, проявляющейся компрессией ствола мозга

**С. А. Горощенко, В. В. Бобинов, Н. А. Мамонов,
Е. Г. Коломин, М. М. Тастанбеков, К. А. Самочерных,
А. Е. Петров, Л. В. Рожченко**

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Горощенко Сергей Анатольевич,
РНИИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Маяковского, д. 12,
Санкт-Петербург, Россия, 191014.
E-mail: goroschenkos@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
22.12.22 и принята к печати 27.12.22.*

Резюме

Гигантские аневризмы вертебробазиллярного бассейна, проявляющиеся компрессией ствола головного мозга, — редкая патология с частотой встречаемости в пределах от 3 до 13,5%. Хирургия подобных аневризм часто ассоциирована с неудовлетворительными результатами лечения, что связано с высокой травматичностью прямой операции на аневризмах этого региона, а также близким расположением жизненно важных структур головного мозга. Хирургическое вмешательство также затруднено большим объемом аневризмы, возможным наличием тромбов в мешке, частым отсутствием шейки, расположением в анатомически сложной области, а также малым объемом задней черепной ямки (ЗЧЯ). Вышеперечисленные факторы затрудняют клипирование аневризмы и повышают риск развития периоперационных осложнений. Эндovasкулярное вмешательство является методом выбора, в большинстве случаев позволяющим выключить аневризму из кровотока, однако при наличии масс-эффекта окклюзия аневризмы не всегда позволяет достичь клинического эффекта в связи с сохранением компрессии ствола мозга. **Целью** настоящей публикации явилась демонстрация возможности успешного комбинированного хирургического лечения гигантской аневризмы, расположенной в ЗЧЯ и сопровождающейся компрессией ствола головного мозга.

Ключевые слова: гигантская аневризма, вертебробазиллярный бассейн, потокотклоняющий стент

Для цитирования: Горощенко С. А., Бобинов В. В., Мамонов Н. А., Коломин Е. Г., Тастанбеков М. М., Самочерных К. А., Петров А. Е., Рожченко Л. В. Успешное комбинированное лечение пациентки с гигантской аневризмой задней нижней мозжечковой артерии, проявляющейся компрессией ствола мозга. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):100–108. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-100-108

Successful combined treatment of a giant aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery manifesting by brain stem compression

S. A. Goroshchenko, V. V. Bobinov, N. A. Mamonov, E. G. Kolomin, M. M. Tastanbekov, K. A. Samochernykh, A. E. Petrov, L. V. Rozhchenko

Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sergey A. Goroshchenko,
Polenov Research Neurosurgical
Institute — branch of Almazov
National Medical Research Center,
12 Mayakovskaya str., St Petersburg,
191014 Russia.
E-mail: goroschenkos@gmail.com

Received 22 December 2022;
accepted 27 December 2022.

Abstract

Giant aneurysms of the vertebrobasilar basin manifesting as brain stem compression are a rare pathology with an incidence ranging from 3 to 13,5%. Surgery of such aneurysms is often associated with unsatisfactory treatment results due to the high traumatic nature of direct surgery on aneurysms of this region, as well as the close proximity of vital brain structures. Surgical intervention is also hampered by the large volume of the aneurysm, possible presence of thrombus in the sac, frequent absence of the neck, location in the anatomically difficult region, and small volume of the posterior cranial fossa (PCF). The above factors make it difficult to clip the aneurysm and increase the risk of perioperative complications. Endovascular intervention is a method of choice in most cases allowing to switch an aneurysm off the blood flow, however in the presence of mass effect aneurysm occlusion does not always achieve a clinical effect due to the preservation of brain stem compression. **The aim** of this publication was to demonstrate the possibility of successful combined surgical treatment of a giant aneurysm located in the PCF and accompanied by brain stem compression.

Key words: giant aneurysm, vertebrobasilar basin, flow-redirecting stent

For citation: Goroshchenko SA, Bobinov VV, Mamonov NA, Kolomin EG, Tastanbekov MM, Samochernykh KA, Petrov AE, Rozhchenko LV. Successful combined treatment of a giant aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery manifesting by brain stem compression. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):100–108. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-100-108

Введение

Лечение гигантских аневризм, локализующихся в задней черепной ямке (ЗЧЯ), до сих пор представляет выраженные технические трудности, несмотря на современные возможности хирургической техники и анестезиологических методик, в связи с их расположением в крайне функционально значимой зоне, а также тесным контактом таких аневризм с жизненно важными структурами головного мозга.

Частота подобных аневризм составляет в среднем 5% (от 3 до 13,5%) [1–3], и они характеризуются

плохим прогнозом при естественном течении [4]. Для гигантских аневризм, расположенных в задних отделах Виллизиева круга, летальность достигает 100% в течение 5 лет с момента установки диагноза. Наиболее частой причиной смерти является разрыв аневризмы [5]. Также летальность обусловлена прогрессирующей компрессией жизненно важных стволовых структур, расположенных в анатомически тесной области — ЗЧЯ [4, 6, 7].

Целью настоящей публикации явилось описание случая успешного последовательного комби-

нированного (эндоваскулярного и микрохирургического) лечения гигантской аневризмы вертебробазилярного бассейна.

Описание случая

Пациентка 62 лет, с длительным анамнезом артериальной гипертензии, поступила в отделение хирургии сосудов головного мозга в 2019 году с клинической картиной нарушения статики и координации, редкими головными болями с рвотой, оценка по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin scale, mRS) 2 балла.

Из анамнеза известно, что в 2016 году пациентка перенесла верифицированное субарахноидальное кровоизлияние (САК). В дальнейшем при обследовании была выявлена мешотчатая аневризма р1-сегмента левой задней нижней мозжечковой артерии (ЗНМА), по поводу которой в 2018 году в другой клинике выполнена установка потокотклоняющего стента FRED (Microvention, США) в левую позвоночную артерию (ПА). После первого этапа оперативного лечения пациентка в 2019 году перенесла повторное верифицированное САК, дополнительных источников САК выявлено не было.

В 2020 году пациентка поступила в РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им.

В. А. Алмазова» Минздрава России с клинической картиной, представленной координаторными нарушениями и гипертензионной симптоматикой. По данным МРТ в динамике (2019 года), произошло увеличение размеров аневризмы с 1,0 до 4,0 см в течение 1 года (рис. 1).

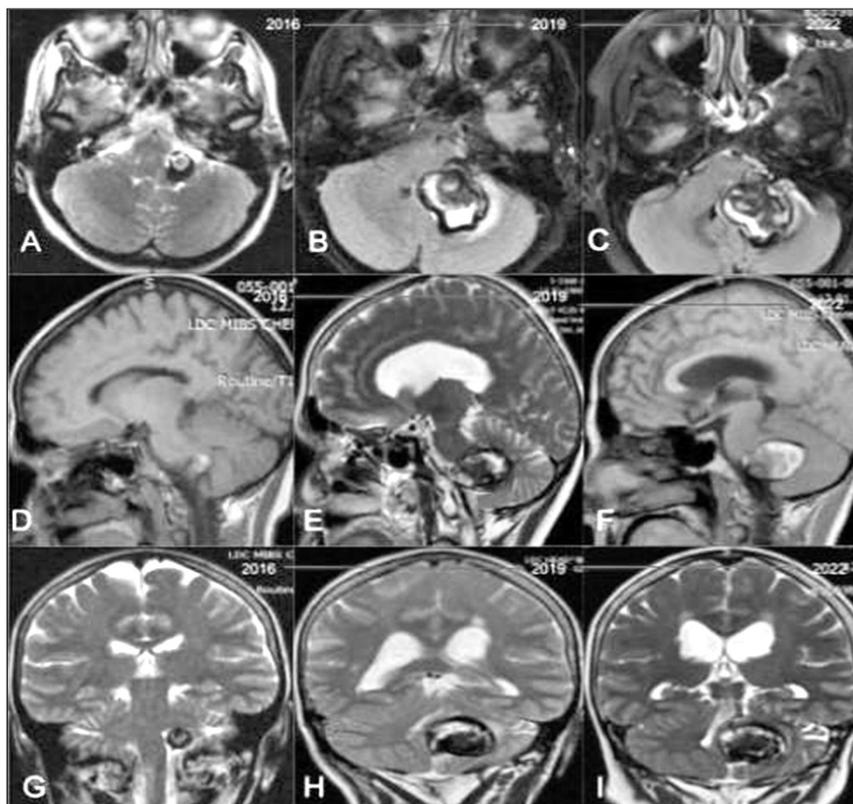
Первым этапом эндоваскулярного лечения 11.09.2020 года пациентке был имплантирован по типу “stent-in-stent” стент Р64 (Phenox, Германия) в ранее установленный стент, расположенный в V4-сегменте левой ПА (рис. 2).

Послеоперационный период протекал гладко, пациентка была выписана на амбулаторное лечение без нарастания неврологической симптоматики.

В 2021 году при контрольном обследовании пациентки в РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было выявлено не только сохранение контрастирования аневризмы, но и значительное увеличение размеров ее заполняющейся части, в связи с чем 13.04.2021 года выполнено повторное оперативное вмешательство — имплантация стента Pipeline Shield (Medtronic, США) внутрь ранее установленных стентов (рис. 3).

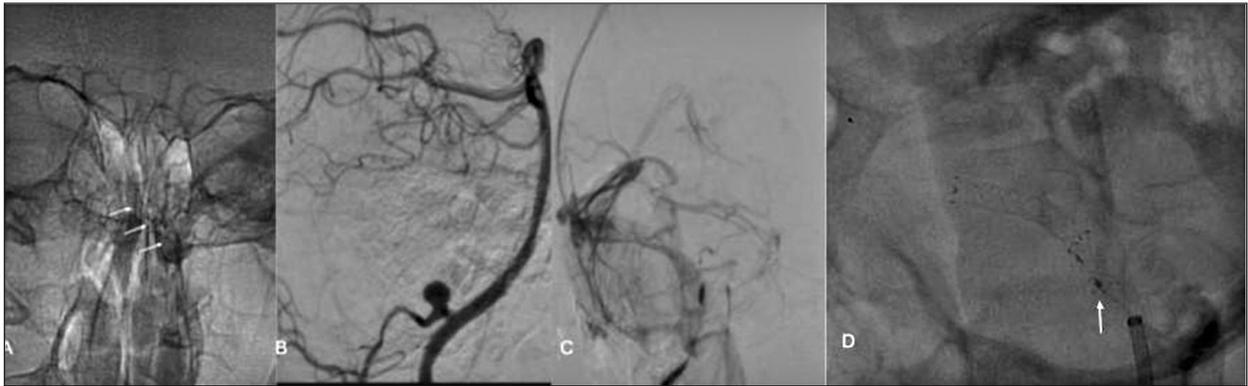
В послеоперационном периоде нарастания неврологической симптоматики отмечено не было.

Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга



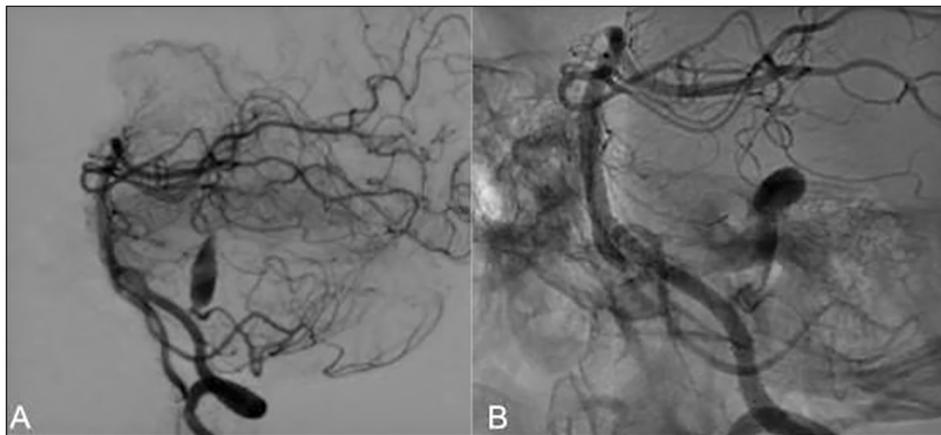
Примечание: А, В, С — аксиальная проекция; D-F — сагиттальная проекция; G-I — коронарная проекция. А, D, G — 2018 год; В, Е, H — 2019 год; С, F, I — 2022 год. Отмечается выраженное увеличение размеров аневризмы в динамике.

Рисунок 2. Церебральная ангиография при поступлении в клинику, 2020 год



Примечание: А — стрелками указан ранее имплантированный в левую позвоночную артерию стент FRED; В — заполняющийся фрагмент аневризмы; С — стагнация контраста в полости аневризмы после имплантации стента P64; D — стрелкой указаны проксимальные метки стента P64, имплантированного в ранее установленный стент FRED.

Рисунок 3. Церебральная ангиография при поступлении в клинику в 2021 году



Примечание: А — отмечается выраженное увеличение размеров заполняющейся части аневризмы; В — стагнация контраста в полости аневризмы после имплантации третьего потокперенаправляющего стента Pipeline Shield.

Через 6 месяцев на амбулаторном этапе выполнена отмена дезагрегантной терапии.

При контрольном обследовании через 1 год после операции (2022 год) было выявлено нарастание очаговой симптоматики:

1. Дизартрия, дисфагия, снижение глоточных рефлексов $S < D$, гипотрофия левой половины языка и его девиация вправо, 2-сторонняя пирамидная симптоматика (гемипарез 4 балла слева), снижение слуха на левое ухо, что свидетельствовало о поражении мостового и каудального отделов ствола головного мозга.

2. Парез зрения вверх, переходящая диплопия при взгляде вверх, переходящая амблиопия + вертикальный и левосторонний горизонтальный нистагм — синдром заинтересованности мезенцефальных отделов ствола.

3. Симптоматика поражения червя и левого полушария мозжечка — атаксия, диадохокинез, вертикальный и ротаторный нистагм.

Также в динамике была выполнена регистрация коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов, при этом, при сравнении с данными от 2021 года (в пределах нормы), отмечено увеличение латентности комплекса N20-P23, что может свидетельствовать о прогрессировании компрессии ствола мозга [8].

Выполненная контрольная ангиография показала сохраняющееся заполнение аневризмы левой ЗНМА, при этом отмечена практически полная эндотелизация ранее имплантированных стентов. По данным МРТ отмечено дальнейшее увеличение тромбированной части. Неврологическая симптоматика и данные соматосенсорных вызванных потенциалов свидетельствовали о нарастании компрессионного воздействия аневризмы на ствол мозга, в связи с чем было принято решение о деконструкции несущего аневризму сегмента с последующим микрохирургическим иссечением аневризмы.

Для определения функциональной значимости несущей аневризмы артерии 16.02.2022 года пациентке был выполнен баллон-окклюзионный тест (БОТ), показавший отсутствие значимости как левой ПА, так и левой ЗНМА; бассейн ЗНМА заполнялся ретроградно через коллатерали с верхней мозжечковой и передней нижней мозжечковой артерий своей стороны. БОТ проводился следующим образом: находившейся в сознании пациентке в левую ПА был введен баллон и раздут на уровне устья левой ЗНМА, перекрывая кровоток по ней. В течение 40 минут проводилась оценка неврологического статуса пациентки. После этого, при отсутствии прогрессии очаговой симптоматики, тест был признан отрицательным; было принято решение о выполнении деконструкции левой ПА вместе с устьем ЗНМА при помощи микроспиралей и неадгезивной композиции SQUID 18 (BALT) (рис. 4).

В послеоперационном периоде нарастания очаговой неврологической симптоматики у пациентки не было отмечено.

01.03.2022 года выполнена трепанация ЗЧЯ, микрохирургическая тромбинтимиэктомия из полости аневризмы, а также частичное иссечение ее стенки под электрофизиологическим контролем. Фрагмент стенки, интимно припаянный к стволу мозга, решено было не удалять в связи с высоким риском повреждения ствола мозга (рис. 5).

В раннем послеоперационном периоде отмечена положительная динамика в виде полного регресса стволовой и частичного регресса мозжечковой сим-

птоматики — пациентка вертикализована и выписана из стационара на 11-е сутки послеоперационного периода, состояние расценено по mRs как соответствующее 2 баллам.

Через 6 месяцев (09.09.2022 года) пациентке выполнены контрольные МРТ головного мозга и церебральная ангиография, по данным которых отмечается практически полная нормализация анатомии ЗЧЯ, а также заполнение левой ЗНМА через вновь сформированный анастомоз с мышечной ветвью V3-сегмента левой ПА (рис. 6, 7).

Пациентка была выписана из стационара в компенсированном состоянии, состояние расценено по mRs как соответствующее 1 баллу.

Обсуждение

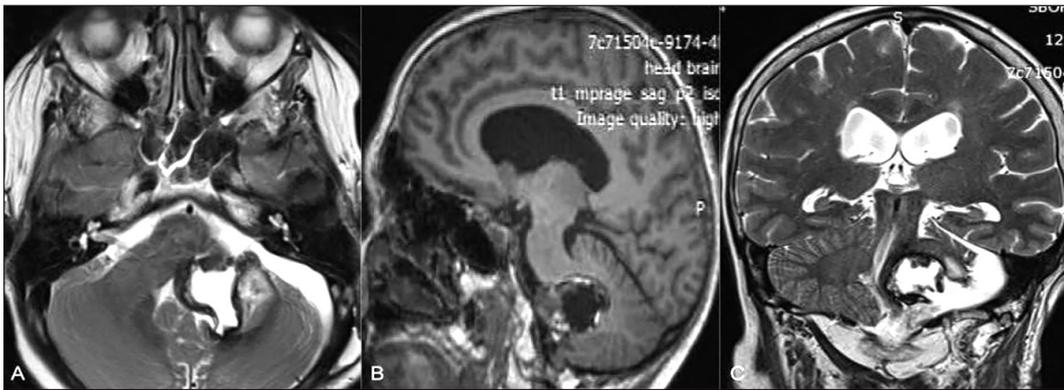
Гигантские тромбированные аневризмы, расположенные в ЗЧЯ, часто проявляются симптомами, обусловленными масс-эффектом, вызывающим компрессию окружающих структур [9]. Оптимальная тактика лечения подобных аневризм до сих пор полностью не ясна, поскольку из-за их расположения, широкой шейки, наличия кальцинатов в стенке или шейке или внутрианевризматических тромботических масс выбор метода хирургического лечения крайне затруднителен. Применение потокотклоняющих стентов является приоритетным для лечения недоступных для клипирования подобных аневризм. Тем не менее есть ряд критических вопросов, которые необходимо учитывать при лечении этих пациентов. В большинстве случаев име-

Рисунок 4. Вертебральная ангиография через 4 месяца после имплантации Pipeline Shield



Примечание: А — стрелками указан остаток заполнения аневризмы; В — баллон раздут в просвете левой позвоночной артерии, полностью перекрывая его и устье задней нижней мозжечковой артерии; С — правосторонняя вертебральная ангиография, отмечается ретроградное заполнение бассейна левой задней нижней мозжечковой артерии; D — правосторонняя вертебральная ангиография визуализирует переднюю спинальную артерию; E — контрольная ангиография после выключения позвоночной артерии и задней нижней мозжечковой артерии, бассейн задней нижней мозжечковой артерии заполняется ретроградно в полном объеме.

Рисунок 5. Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга на 10-е сутки после тромбинтимэктомии из полости гигантской аневризмы



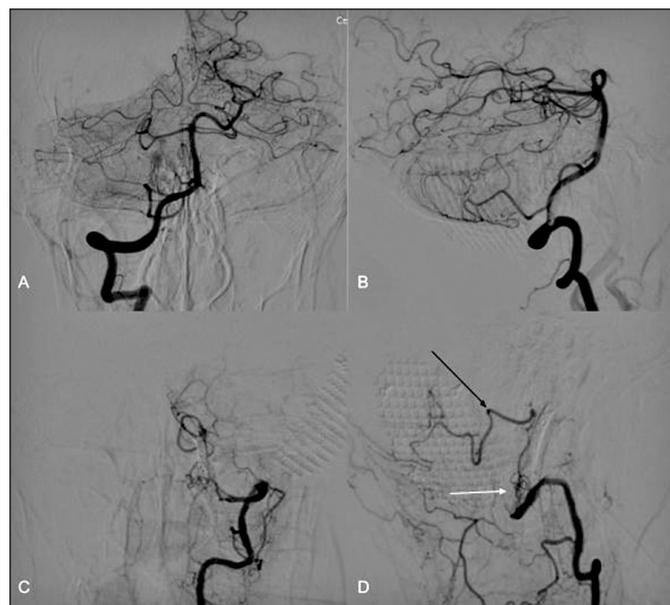
Примечание: А — аксиальная проекция; В — сагиттальная проекция; С — коронарная проекция.

Рисунок 6. Контрольная МРТ головного мозга через 6 месяцев после оперативного лечения



Примечание: А — аксиальная проекция; В — сагиттальная проекция; С — коронарная проекция.

Рисунок 7. Контрольная ангиография через 6 месяцев после оперативного лечения



Примечание: А — правосторонняя вертебральная ангиография, прямая проекция; В — правосторонняя вертебральная ангиография, боковая проекция; С — левосторонняя вертебральная ангиография, прямая проекция; D — левосторонняя вертебральная ангиография, боковая проекция. Черной стрелкой указана левая задняя нижняя мозжечковая артерия, белой стрелкой указана мышечная ветвь V3-сегмента левой позвоночной артерии.

ют значение возможность и степень уменьшения масс-эффекта после имплантации потокотклоняющего стента, особенно если аневризма симптомная. Другим важным вопросом является судьба длинных и коротких перфорантных артерий, снабжающих ствол мозга [2, 10–14].

По нашему мнению, при возможности в первую очередь необходимо выполнять реконструктивное вмешательство, направленное на сохранение несущего сосуда, в связи с чем у данной пациентки выполнялись повторные имплантации потокотклоняющих стентов. Однако, несмотря на отмену дезагрегантной терапии, уменьшения размера аневризмы после имплантации стентов так и не произошло. Возможно, данный феномен объясняется тем, что продолжающееся поступление крови в полость аневризмы поддерживает непрерывность протекающих процессов тромбоза и фибринолиза, а также активным функционированием *vasa vasorum* капсулы аневризмы. S. Nagahiro с соавторами (1995), проанализировав результаты лечения пациентов с тромбированными аневризмами ПА, высказали предположение, что формирование внутритромботических сосудистых каналов и сообщение между родительской артерией и этими каналами может быть одним из важных факторов роста тромбированных аневризм [13].

Рост размеров аневризмы в послеоперационном периоде может также свидетельствовать как о погрешностях в первичной имплантации стента, так и подтверждать мнение K. Iihara и соавторов (2003) о важной роли *vasa vasorum* в этом процессе [15]. O. Schubiger с соавторами (1987), основываясь на данных компьютерной томографии и МРТ, предположили, что рецидивирующие интрамуральные кровоизлияния в васкуляризованную при помощи *vasa vasorum* стенку являются факторами, способствующими росту аневризмы [2].

S. Nagahiro с соавторами (1995) показали, что наименьшая плотность *vasa vasorum* отмечена в области дна аневризмы, а максимальная — в области ее шейки, что может свидетельствовать о роли васкуляризации шейки в росте гигантских аневризм [13]. Обильная адвентициальная неоваскуляризация родительской артерии может обеспечить потенциальное кровоснабжение шейки аневризмы из окружающих дуральных и лептоменингеальных артерий [15].

Имеются данные об отсутствии в норме *vasa vasorum* на внутричерепных артериях, за исключением проксимальных сегментов интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ПА в области, где она проникает сквозь твердую мозговую оболочку. Авторами описана повышенная плотность *vasa vasorum* в проксимальных отделах атероскле-

ротически пораженных артерий, что свидетельствует о реактивном происхождении этого феномена, вызываемого в том числе гипоксией артериальной стенки [16].

Исследование H. Nakatomi и соавторов (2000), посвященное изучению веретенообразных и долихоэктатических церебральных аневризм, показало наличие гиперинтенсивного сигнала в стенке аневризмы на T1-взвешенных изображениях, по данным МРТ с гадолиний-содержащим контрастом, что, по мнению авторов, являлось ключевым показателем продолжающегося роста аневризмы [17].

Нами было запланировано открытое вмешательство, направленное на декомпрессию стволовых структур. А для снижения риска интраоперационных геморрагических осложнений первым этапом мы прибегли к деструкции ПА на уровне имплантированных стентов. В ранее опубликованном нами опыте подобная тактика также привела к клиническому улучшению состояния пациентов [4].

Для предупреждения возможного развития ишемических осложнений в нашем случае перед выполнением окклюзии ПА был использован БОТ с перекрытием устья ЗНМА, который показал ее функциональную незначимость, что позволило выключить из кровотока ПА вместе с ЗНМА без клинически значимого ухудшения. Следует, однако, отметить, что данные БОТ не всегда являются достоверными и возможно получение ложноотрицательных результатов. Согласно данным метаанализа, посвященного БОТ, опубликованного в 2021 году, частота симптомных ишемических событий БОТ составила 3,7% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,7–7,8). Частота осложнений в этом исследовании составила 0,8% (95% ДИ: 0,2–2,7) [18]. Для предотвращения ложноположительных результатов ряд авторов рекомендует дополнять БОТ такими методами, как транскраниальная доплерография, электроэнцефалография, а также однофотонная эмиссионная компьютерная томография [19–23], однако выбор методики остается за оперирующей командой [17].

Заключение

Таким образом, представленный случай показывает возможности успешного комбинированного лечения сложной сосудистой патологии: продолжающееся заполнение гигантской аневризмы, расположенной в ЗЧЯ, несмотря на повторные имплантации потокотклоняющих стентов “stent-in-stent”, а также прогрессивный рост ее тромбированной части, сопровождающиеся нарастанием симптоматики компрессии ствола мозга, что потребовало, в конечном итоге, выполнения микрохирургического вмешательства.

По нашему мнению, применение комбинированной хирургии гигантских аневризм, расположенных в вертебробазиллярном бассейне, относительно безопасно и оправдано при наличии масс-эффекта, а также при локализации аневризмы на мозжечковых артериях, однако выбор тактики должен осуществляться персонализированно в каждом конкретном случае.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Choi IS, David C. Giant intracranial aneurysms: development, clinical presentation and treatment. *Eur J Radiol.* 2003;46(3):178–194. doi:10.1016/s0720-048x(03)00090-1
- Schubiger O, Valavanis A, Wichmann W. Growth-mechanism of giant intracranial aneurysms; demonstration by CT and MR imaging. *Neuroradiology.* 1987;29(3):266–271. doi:10.1007/BF00451765
- Morley TP, Barr HWK. Giant intracranial aneurysms: diagnosis, course, and management. *Clin Neurosurg.* 1969;16:73–94. doi:10.1093/neurosurgery/16.cn_suppl_1.73
- Горощенко С. А., Петров А. Е., Рожченко Л. В., Благоразумова Г. П., Вязгина Е. М., Иванов А. Ю. Хирургическое лечение крупных и гигантских аневризм вертебробазиллярного бассейна, проявляющихся симптоматикой компрессии ствола головного мозга. *Журнал Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2018;82(4):32–37. doi:10.17116/neiro201882432 [Goroshchenko SA, Petrov AE, Rozhchenko LV, Blagorazumova GP, Vyazgina EM, Ivanov AY. Surgical treatment of large and giant vertebrobasilar aneurysms manifested by brainstem compression symptoms. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni NN Burdenko = Journal Issues of Neurosurgery named after NN Burdenko.* 2018;82(4):32–37. doi:10.17116/neiro201882432. In Russian].
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al.; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103–110. doi:10.1016/s0140-6736(03)13860-3
- Sharma S. Evolution of giant P2-posterior cerebral artery aneurysm over 16 years: saccular to serpentine. A case report. *Neuroradiol J.* 2009;22(5):605–611. doi:10.1177/197140090902200514
- Türe U, Elmaci I, Ekinci G, Pamir MN. Totally thrombosed giant P2 aneurysm: a case report and review of literature. *J Clin Neurosci.* 2003;10(1):115–20. doi:10.1016/s0967-5868(02)00276-x
- Passero S, Rossi S, Giannini F, Nuti D. Brain-stem compression in vertebrobasilar dolichoectasia. A multimodal electrophysiological study. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(8):1531–1539. doi:10.1016/s1388-2457(01)00597-1. PMID:11459694
- Горощенко С. А., Ситовская Д. А., Петров А. Е., Рожченко Л. В., Христофорова М. И., Самочерных К. А. Неблагоприятный исход течения гигантской аневризмы позвоночной артерии. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Архив патологии.* 2021;83(4):45–51. doi:10.17116/ptol20218304145 [Goroshchenko SA, Sitovskaya DA, Petrov AE, Rozhchenko LV, Khristoforova MI, Samochernykh KA. Unfavorable outcome of giant vertebral artery aneurysm. *Clinical case and literature review.* *Arkhive of Patology.* 2021;83(4):45–51. doi:10.17116/ptol20218304145. In Russian].
- Artmann H, Vonofakos D, Muller H, Grau H. Neuroradiologic and neuropathologic findings with growing giant intracranial aneurysm. Review of the literature. *Surg Neurol.* 1984;21(4):391–401.
- Hecht ST, Horton JA, Yonas H. Growth of a thrombosed giant vertebral artery aneurysm after parent artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12(3):449–451.
- Katayama Y, Tsubokawa T, Miyazaki S, Furuichi M, Hirayama T, Himi K. Growth of totally thrombosed giant aneurysm within the posterior cranial fossa. Diagnostic and therapeutic considerations. *Neuroradiology.* 1991;33(2):168–170.
- Nagahiro S, Takada A, Goto S, Kai Y, Ushio Y. Thrombosed growing giant aneurysms of the vertebral artery: Growth mechanism and management. *J Neurosurg.* 1995;82(5):796–801.
- Горощенко С. А. Современное состояние диагностики и лечения немешотчатых аневризм вертебробазиллярного бассейна. *Журнал Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2022;86(3):109–114. doi:10.17116/neiro202286031109 [Goroshchenko SA. Diagnosis and treatment of non-saccular vertebrobasilar aneurysms. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni NN Burdenko = Journal Issues of Neurosurgery named after NN Burdenko.* 2022;86(3):109–114. doi:10.17116/neiro202286031109. In Russian].
- Iihara K, Murao K, Sakai N, Soeda A, Ishibashi-Ueda H, Yutani C et al. Continued growth of and increased symptoms from a thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping: the role of vasa vasorum. Case report. *J Neurosurg.* 2003;98(2):407–413.
- Aydin F. Do human intracranial arteries lack vasa vasorum? A comparative immunohistochemical study of intracranial and systemic arteries. *Acta Neuropathol.* 1998;96(1):22–28.
- Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, Shiokawa Y, Nagata K, Kamiyama H et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: insight on the mechanism of growth. *Stroke.* 2000;31(4):896–900.
- Butterfield JT, Chen CC, Grande AW, Jagadeesan B, Tummala R, Venteicher AS. The rate of symptomatic ischemic events after passing balloon test occlusion of the major intracranial arteries: meta-analysis. *World Neurosurg.* 2021;146:e1182-e1190. doi:10.1016/j.wneu.2020.11.134
- Shimizu H, Matsumoto Y, Tominaga T. Parent artery occlusion with bypass surgery for the treatment of internal carotid artery aneurysms: clinical and hemodynamic results. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(1):32–39.
- Snelling BM, Sur S, Shah SS, Wolfson RI, Ambekar S, Yavagal DR et al. Venous phase timing does not predict SPECT results during balloon test occlusion of the internal carotid artery. *World Neurosurg.* 2017;102:229–234. doi:10.1016/j.wneu.2017.03.023
- Sivakumaran R, Mohamed AZ, AkhunbayFudge CY, Edwards RJ, Renowden SA, Nelson RJ. Internal carotid artery test balloon occlusion using single photon emission computed tomography scan in the management of complex cerebral aneurysms and skull base tumors: a 20-year review. *World Neurosurg.* 2020;139:e32-e37.
- Segal DH, Sen C, Bederson JB, Catalano P, Sacher M, Stollman AL et al. Predictive value of balloon test occlusion of the internal carotid artery. *Skull Base Surg.* 1995;5(2):97–107. doi:10.1055/s-2008-1058940
- Schneweis S, Urbach H, Solymosi L, Ries F. Preoperative risk assessment for carotid occlusion by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(5):485–489.

Информация об авторах

Горощенко Сергей Анатольевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3 РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7297-3213, e-mail: goroschenkos@gmail.com;

Бобинов Василий Витальевич — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3 РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0956-6994, e-mail: neuro.bobinov@yandex.ru;

Мамонов Никита Андреевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии сосудов головного и спинного мозга РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0545-033X, e-mail: aprikol@bk.ru;

Коломин Егор Геннадьевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии сосудов головного и спинного мозга РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3904-2393, e-mail: egor96kolomin@yandex.ru;

Тастанбеков Малик Маратович — доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, руководитель нейрохирургического отделения № 6 РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3675-9302, e-mail: mmtastanbekov@gmail.com;

Самочерных Константин Александрович — доктор медицинских наук, директор РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5295-4912, e-mail: neurobaby12@gmail.com;

Петров Андрей Евгеньевич — врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением № 3 РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3112-6584, e-mail: doctorpetrovandrey@gmail.com;

Рожченко Лариса Витальевна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3 РНИИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0974-460X, e-mail: doctorpetrovandrey@gmail.com.

Author information

Sergey A. Goroshchenko, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Surgery of Cerebral and Spinal Vessels, Neurosurgical Department No. 3, Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-7297-3213, e-mail: goroschenkos@gmail.com;

Vasily V. Bobinov, Researcher, Research Laboratory of Surgery of Cerebral and Spinal Vessels, Neurosurgeon, Neurosurgical Department No. 3, the Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0003-0956-6994, e-mail: neuro.bobinov@yandex.ru;

Nikita A. Mamonov, MD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department No. 3, Researcher, Research Laboratory of Surgery of Cerebral and Spinal Vessels, Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-0545-033X, e-mail: aprikol@bk.ru;

Egor G. Kolomin, MD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department No. 3, Junior Researcher, Research Laboratory of Surgery of Cerebral and Spinal Vessels, Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-3904-2393, e-mail: egor96kolomin@yandex.ru;

Malik M. Tastanbekov, MD, PhD, DSc, Neurosurgeon, Head, Neurosurgical Department No. 6, Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0003-3675-9302, e-mail: mmtastanbekov@gmail.com;

Konstantin A. Samochernykh, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-5295-4912, e-mail: neurobaby12@gmail.com;

Andrey E. Petrov, MD, Neurosurgeon, Head, Neurosurgical Department No. 3, Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-3112-6584, e-mail: doctorpetrovandrey@gmail.com;

Larisa V. Rozhchenko, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Surgery of Cerebral and Spinal Vessels, Neurosurgeon, Neurosurgical Department No. 3, Polenov Research Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-0974-460X, e-mail: doctorpetrovandrey@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.035.4: 616.12-008.313.2

Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных

Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, П. Г. Мадонов
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

Контактная информация:
Хидирова Людмила Даудовна,
ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ
Минздрава России,
Красный пр., д. 52, г. Новосибирск,
Россия, 630091.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
07.12.22 и принята к печати 27.01.23.*

Резюме

Цель исследования — оценить приверженность терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с экстракардиальной коморбидной патологией. **Материалы и методы.** В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 884 пациента 45–65 лет с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма) и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: сахарный диабет (СД), $n = 123$; абдоминальное ожирение (АО), $n = 171$; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), $n = 137$, гипотиреоз, $n = 156$; тиреотоксикоз, $n = 112$. Группу сравнения составили 185 пациентов с ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии. В работе оценивались клинические, антропометрические показатели, тест для оценки приверженности Мориски–Грина. Все статистические расчеты проводили в программе Rstudio. **Результаты.** Среди больных с ФП и АГ было выявлено 66 % с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией, из них с СД 20 % больных; ХОБЛ выявлена у 22 % пациентов, а АО отмечалось у 44 % пациентов, 6 % заболевания щитовидной железы. Установлено, что недостаточно приверженными (ПТ) были 15,2 % больных, не привержены к терапии (НПТ) — 37,2 %, а ПТ к терапии оказались только 47,8 % опрошенных. Определено, что длительность АГ не являлась значимой мотивацией, поскольку в группе НПТ отмечалась значимо большая длительность АГ по сравнению с группой ПТ (12,3 vs 10,5 лет; $p < 0,03$); при оценке приверженности в зависимости от формы ФП оказалось, что пациенты с постоянной формой ФП были более ПТ ($p = 0,001$), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в зависимости от экстракардиальных заболеваний, не было выявлено статистически значимых различий. Сравнительный анализ пациентов НПТ и ПТ показал, что наибольшее применение имеют блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — до 66 %, при оценке использования фиксированных комбинаций (ФК) периндоприла (ФК индапамида/периндоприла и ФК амлодипина/индапамида/периндоприла) оказалось, что ПТ пациенты значимо чаще принимали их ($p = 0,003$; $p = 0,01$). На основании проведенного анализа установлено, что наличие семьи, высшего образования, уровень доходов, мотивация и доверие врачам являются значимыми факторами, повышающими приверженность лечению. **Заключение.** Главной причиной низкой приверженности, по результатам нашего исследования, явилась полипрагмазия, которая связана с применением большого количества препаратов и сложных схем лечения. Таким образом, ограничение применения ФК является одной из главных причин недостаточной приверженности и требует скорого решения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз, тиреотоксикоз, приверженность терапии

Для цитирования: Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Мадонов П. Г. Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):109–118. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-109-118

Assessment of adherence to therapy in comorbid patients

L. D. Khidirova, D. A. Yakhontov, P. G. Madonov
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:
Lyudmila D. Khidirova,
Novosibirsk State Medical University,
52 Krasny Avenue, Novosibirsk,
630091 Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 7 December 2022;
accepted 27 January 2023.

Abstract

Objective. To evaluate adherence to therapy in patients with hypertension (HTN) and atrial fibrillation (AF) in combination with extracardiac comorbid pathology. **Design and methods.** In an observational cohort study, 884 patients aged 45–65 years with AF (paroxysmal and persistent form) and HTN were observed, in combination with extracardiac comorbid diseases: diabetes mellitus (DM), n = 123; abdominal obesity (AO), n = 171; chronic obstructive pulmonary disease (COPD), n = 137, hypothyroidism, n = 156; thyrotoxicosis, n = 112. The comparison group consisted of 185 patients with AF and HTN, without concomitant extracardiac pathology. Clinical, anthropometric parameters, the Morischi–Green adherence test were evaluated in the work. To assess the social aspects of low adherence, special questionnaires were developed. All statistical calculations were performed using the Rstudio program. **Results.** Among patients with AF and HTN, 66% had concomitant extracardiac comorbid pathology, 20% of them with DM; COPD was detected in 22% of patients, and AO was observed in 44% of patients, 6% patients had thyroid disease. 15,2% patients were insufficiently adherent (ADH), 37,2% were not adherent to therapy (NADH), and only 47,8% respondents were adherent to therapy. The duration of HTN was not a significant motivation for adherence, because the NADH group had a significantly longer duration of arterial hypertension compared with the ADH group (12.3 vs 10.5 years; $p < 0.03$); patients with the permanent form of AF were more than ADH ($p = 0,001$), and the adherence did not differ between groups depending on extracardiac diseases. The blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system showed the greatest use — up to 66%, while adherent patients were more likely to take single-pill combination (SPC) of perindopril (SPC indapamide/perindopril and SPC amlodipine/indapamide/perindopril) ($p = 0,003$; $p = 0,01$). Based on the analysis, it was found that the presence of a family, higher education, income level, motivation and trust in doctors are significant factors that increase adherence to treatment. **Conclusions.** The problem of non-commitment has been and remains one of the most complex and difficult to solve. The main reason for low adherence among patients with AF with concomitant extracardiac diseases was polypharmacy, and it is associated with the use of a large number of drugs and a complex treatment regimen. Thus, the limitation of the use of fixed combinations is one of the main reasons for the lack of adherence and needs to be addressed soon.

Key words: atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism, thyrotoxicosis, adherence

For citation: Khidirova LD, Yakhontov DA, Madonov PG. Assessment of adherence to therapy in comorbid patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):109–118. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-109-118

Введение

Проблема приверженности выполнению врачебных рекомендаций берет свое начало у истоков медицины, однако наибольшего развития и значимости она достигла в эру бурного развития фармакологии и фармакотерапии. Научному изучению проблемы приверженности скоро исполнится полвека: первая публикация, посвященная вопросам выполнения пациентами врачебных назначений, датируется 1967 годом, и число научных работ по этой теме неуклонно растет из года в год. Это свидетельствует о высокой значимости проблемы приверженности, что было отмечено в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения [1].

В последние годы распространенность фибрилляции предсердий (ФП) неуклонно увеличивается, при этом истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [2, 3]. Согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ФП, отмечается увеличение риска осложнений у больных с ФП, особенно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), и ежегодно госпитализируются до 30–40% пациентов, 20–30% всех инсультов связано с ФП, а дисфункция левого желудочка увеличивалась на 20–30% [4]. ФП развивается на фоне массы коморбидных состояний, которые могут как патогенетически способствовать прогрессированию ФП, так и обособленно снижать качество жизни пациентов, увеличивая шансы осложнений и внезапной сердечной смерти. Любые структурные заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как АГ, хроническая сердечная недостаточность, могут способствовать медленной, но неуклонно прогрессирующей структурной перестройке желудочков и предсердий; этот процесс происходит в связи с пролиферацией и заменой фибробластов на миофибробласты, а также усиленным отложением соединительной ткани и фиброзом [5]. По мере накопления знаний о патогенезе ФП, и, в первую очередь, о вкладе сопутствующих заболеваний в течение этого процесса, становится сомнительным существование первичной или идиопатической ФП [6]. Так, в недавнем масштабном исследовании, участниками которого стали 3978 пациентов с ФП (Euro Heart Survey), частота идиопатического или первичного типа данной патологии наблюдалась всего лишь у 3% из выше указанного числа лиц [7]. Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессированию, не являются новыми, но в связи с ростом числа ФП в популяции и предположениями о том, что при на-

личии коморбидной патологии число новых случаев диагностирования будет только нарастать, свидетельствуют о росте интереса исследователей к этой проблеме [8]. За последние годы накопилось достаточно научных трудов, которые дают нам указания на ассоциированность ФП с легочной патологией, в частности хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [9–11]. Доказано, что сахарный диабет (СД) и/или АГ ассоциированы с развитием ФП [12]. Ожирение является наиболее частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности [13].

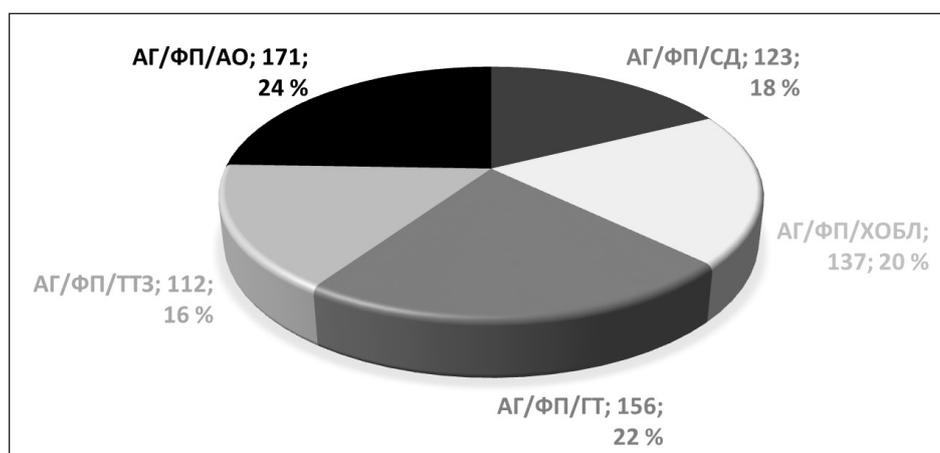
Наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности лечению являются пациенты с хроническими коморбидными заболеваниями, требующими длительного, нередко пожизненного выполнения врачебных рекомендаций. Изложенные выше позиции определили цель настоящего исследования [14–17].

Цель исследования — изучить приверженность терапии у больных АГ и ФП с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией.

Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 884 пациента 45–65 лет с ФП (пароксизмальная, персистирующая и постоянная форма) и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД, $n = 123$; абдоминальное ожирение (АО), $n = 171$; ХОБЛ, $n = 137$; гипотиреоз (ГТ), $n = 156$; тиреотоксикоз (ТТЗ), $n = 112$. Группу сравнения составили 185 пациентов с ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, утвержденное Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России (Протокол № 147 от 18 мая 2019 года). В работе оценивались клинические, антропометрические параметры, результаты инструментальной диагностики: электрокардиограмма, данные суточного мониторинга артериального давления. Приверженность к терапии оценивалась с помощью специализированного опросника Мориски–Грина, который валидирован и рекомендован к широкому применению. Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из 2 вариантов ответов. Каждый ответ оценивается в 1 балл. При обработке подсчитывается суммарный балл. Комплаентными (ПТ) считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются НПТ. Больные, набравшие 3 балла, счи-

Рисунок 1. Частота экстракардиальных коморбидных заболеваний среди больных артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; АО — абдоминальное ожирение; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГП — гипотиреоз; ТТЗ — тиреотоксикоз.

таются недостаточно ПТ и находящимися в группе риска по развитию неприверженности. Для оценки социальных аспектов низкой приверженности была разработана специальная анкета, состоящая из 7 пунктов: 1. Оцените ваше семейное положение. 2. Укажите ваше образование. 3 Употребляете алкогольные напитки? Как часто? 4. Вы соблюдаете рекомендации лечащего врача? 5. Лечение для вас дорогостоящее? 6. Существует сложность режима лечения? Какая? 7. Что явилось причиной отмены лекарств самостоятельно (хорошее самочувствие; назначение к применению лекарств, наносящих вред организму; боязнь появления побочных эффектов, описанных в инструкции; фактическое появление побочных эффектов; стоимость лекарственных препаратов)?

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна–Уитни. Проводился расчет количества в каждой категории от общего числа пациентов для категориальных данных и сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера между группами. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879).

Результаты

Среди больных с ФП и АГ было выявлено 66% пациентов с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией, из них 14% — с СД 2-го типа; 19% — с АО; 15% — с ХОБЛ; 18% — с ГТ; 13% — с ТТЗ (рис. 1).

В настоящем исследовании проведен анализ приверженности к терапии по специализированному опроснику — Мориски–Грина. При сравнительном анализе коморбидных клинических групп с наличием экстракардиальных заболеваний (АГ + ФП + СД, АГ + ФП + АО, АГ + ФП + ХОБЛ, АГ + ФП + ГП, АГ + ФП + ТТЗ) с группой сравнения (АГ + ФП без наличия экстракардиальных коморбидных заболеваний) статистически значимых отличий не выявлено, а при сравнении ПТ с НПТ установлены статистически значимые различия. Пациенты чаще отмечали, что относились невнимательно к часам приема препаратов и пропускали очередную дозу препарата. Проводилась оценка приверженности к проводимой терапии по всем 6 представленным клиническим группам, где НПТ считали пациентов, набравших 4 балла, ПТ — 2 и менее баллов (табл. 1). Таким образом, приверженность к терапии оказалась значимо низкой у всей когорты обследованных (больше НПТ пациентов, чем ПТ), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в зависимости от экстракардиальных заболеваний, не было выявлено статистически значимых различий. В связи с этим нет необходимости дополнительной работы по повышению приверженности в отдельных группах пациентов, а надо говорить об этом в целом, поскольку общая приверженность остается низкой. Установлено, что недостаточно ПТ были 15,2% больных, НПТ — 37,2%, а ПТ оказались только 47,8% опрошенных. Средний балл по 4-балльной шкале составил $1,9 \pm 1,1$ балла, что свидетельствует о низкой приверженности к лечению.

Установлено, что длительность АГ (больным АГ рекомендуется постоянный прием антигипер-

Таблица 1

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Группа	ПТ	НПТ
ФП + АГ (n = 185)	25,4%	74,6%
ФП + АГ + СД (n = 123)	11,2%	88,8%
ФП + АГ + АО (n = 171)	48,8%	51,2%
ФП + АГ + ХОБЛ (n = 137)	31,4%	68,6%
ФП + АГ + ГТ (n = 156)	24,1%	75,9%
ФП + АГ + ТТЗ (n = 112)	19,2%	80,8%

Примечание: ПТ — приверженные к терапии; НПТ — неприверженные к терапии; ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; АО — абдоминальное ожирение; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГТ — гипотиреоз; ТТЗ — тиреотоксикоз.

Таблица 2

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. РАСЧЕТ И СРАВНЕНИЕ БИНАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ПРИВЕРЖЕННЫМИ К ТЕРАПИИ И НЕПРИВЕРЖЕННЫМИ К ТЕРАПИИ

Показатель	Группа с ПТ, n = 281	Группа с НПТ, n = 603	р-значение
Длительность АГ (годы)	10,5 [6; 13]	12,3 [9; 16]	0,030*
Форма ФП (%)			
Пароксизмальная	32,0	40,3	0,060
Персистирующая	52,0	49,3	0,070
Постоянная	16,0	10,4	0,001*

Примечание: ПТ — приверженные к терапии; НПТ — неприверженные к терапии; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; * — $p < 0,05$ статистически значимые различия между группами.

тензивных препаратов) не явилась значимой мотивацией к приверженности лечению. Так, в группе НПТ значимо большая длительность течения АГ, чем в группе ПТ ($p < 0,03$). При оценке приверженности в зависимости от формы ФП оказалось, что пациенты с постоянной формой ФП были более приверженными к лечению ($p = 0,001$) (табл. 2). При оценке приверженности по возрастному показателю наилучшие показатели характеризовали возрастную категорию 55–60 лет, но не выявлено статистически значимой разницы в целом по группам, а также в гендерных подгруппах (табл. 3).

Анализ предшествовавшей терапии среди больных с НПТ и ПТ показал, что наибольшее применение имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (периндоприл и лизиноприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (лозартан и азилсартан) — до 66%, из них ИАПФ чаще использовались в группе НПТ ($p = 0,04$). При оценке использования периндоприл-содержащих ФК (амлодипина/индапамида/периндоприла и индапамида/периндоприла) оказалось, что ПТ пациенты значимо чаще принимали ФК ($p = 0,003$; $p = 0,01$). Оценка частоты применения

БРА между группами НПТ и ПТ значимых различий не выявила.

В настоящее время современные ФК представлены различными дозировками, что позволяет пациенту не задумываться о назначенной врачом дозе и кратности приема препаратов. Таким образом, только 68% опрошенных лиц принимали препараты в необходимой дозе и с необходимой кратностью (рис. 2).

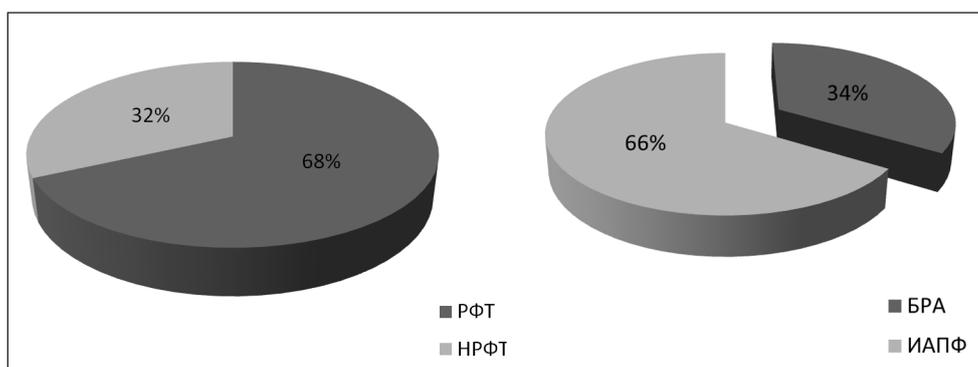
Говоря об антикоагулянтной терапии, надо отметить, что данная когорта (884 пациента 45–65 лет с ФП и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД, $n = 123$; АО, $n = 171$; ХОБЛ, $n = 137$; ГТ, $n = 156$; ТТЗ, $n = 112$ и группа сравнения — 185 пациентов ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии) с выраженным преимуществом принимает прямые пероральные антикоагулянты — до 80,1%, тогда как варфарин принимают 16,5% пациентов, а 3,4% пациентов применяли антиагрегант — ацетилсалициловую кислоту. Высокая приверженность наиболее часто отмечалась по отношению к приему пероральных антикоагулянтов ($p = 0,004$) (рис. 3).

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПО ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ.
РАСЧЕТ И СРАВНЕНИЕ БИНАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ПРИВЕРЖЕННЫМИ
И НЕПРИВЕРЖЕННЫМИ К ТЕРАПИИ**

Показатель	Группа с ПТ, n = 281	Группа с НПТ, n = 603	Значение, p
Возраст, годы	54 [52; 59]	55 [53; 60]	0,08
Пол, м/ж	56/49	104/99	0,06
Наличие семьи	77,8% [37%; 88%]	41,4% [17%; 52%]	0,02*
Высшее образование	78,1% [46%; 84%]	42,6% [27%; 54%]	0,004*
Уровень доходов	68,2% [42%; 75%]	43,1% [29%; 66%]	0,03*
Мотивация	88,7% [55%; 98%]	21,5% [12%; 34%]	0,05*
Доверие доктору	91,4% [67%; 99%]	64,5% [41%; 82%]	0,01*

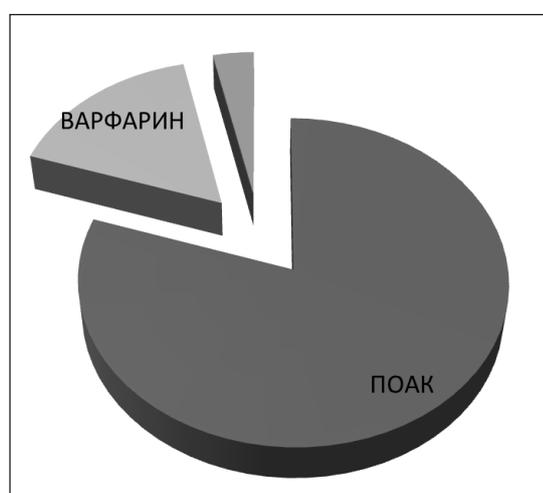
Примечание: ПТ — приверженные к терапии; НПТ — неприверженные к терапии; * — $p < 0,05$ статистически значимые различия между группами.

Рисунок 2. Фармакотерапия блокаторами РААС



Примечание: РФТ — рациональная фармакотерапия (с применением фиксированных комбинаций); НРФТ — нерациональная фармакотерапия; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II (свободные комбинации); ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (свободные комбинации).

Рисунок 3. Применение антикоагулянтной терапии в общей выборке

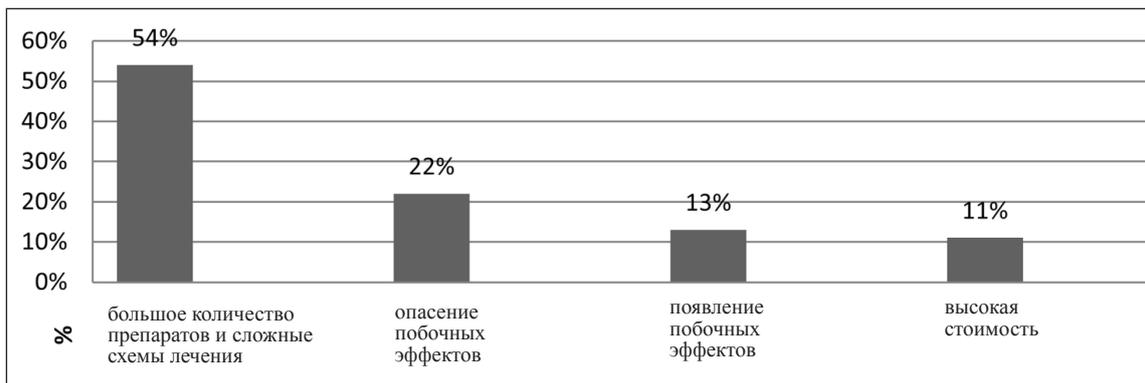


Примечание: ПОАК — пероральные антикоагулянты.

Для оценки социальных аспектов низкой приверженности была использована специально составленная анкета. При анализе полученных данных оказалось, что основной причиной низкой приверженности для 54% опрошенных явилась полипрагмазия (сложность режима лечения, большое количество принимаемых лекарств); опасение появления побочных эффектов отмечалось у 22%, а фактическое появление побочных эффектов — у 13% пациентов. Для 11% опрошенных наиболее значимой причиной оказалась высокая стоимость лекарственных препаратов (рис. 4).

Установлено, что главной причиной низкой приверженности среди больных ФП и АГ с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями явилась полипрагмазия, а она связана с большим количеством препаратов. Таким образом, неиспользование ФК, в том числе представленных периндоприл-содержащих комбинированных препаратов,

Рисунок 4. Основные причины низкой приверженности



является одной из главных причин недостаточной приверженности.

Для установления причин низкой приверженности в представленной когорте (884 пациента 45–65 лет с ФП и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД, $n = 123$; АО, $n = 171$; ХОБЛ, $n = 137$; ГТ, $n = 156$; ТТЗ, $n = 112$ и группа сравнения — 185 пациентов ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии) был использован опросник, разработанный нами специально для данного исследования. Среди ПТ отмечалось наибольшее количество лиц с наличием высшего образования и полноценной семьи ($p < 0,004$ и $p = 0,02$). Влияние возрастного показателя на приверженность в представленной когорте не доказано, что, возможно, связано с тем, что участниками явились лица среднего трудоспособного возраста. Результаты опросника по клинико-демографической характеристике представлены в таблице 3.

На основании проведенного анализа установлено, что наличие семьи, высшего образования, уровень доходов, мотивация (оценка готовности пациента соблюдению всех рекомендаций) и доверие врачам являются факторами, повышающими приверженность лечению.

Блокаторы медленных кальциевых каналов принимали больше половины пациентов. При сравнительной оценке использования различных подгрупп оказалось, что НПТ преимущественно принимали амлодипин в ФК с периндоприлом 37,1%, лерканидипин — 20,7% пациентов, а фенилалкиламины (верапамил СР) до 14,4%. Бета-блокаторы (бисопролол и метапролол сукцинат) из всех антиаритмических и антигипертензивных препаратов использовались в наибольшей степени, и установлена статистически значимая разница в пользу группы ПТ ($p < 0,001$), хотя надо отметить, что у коморбидных пациентов предпочтительнее использование карведилола и небиволола, поскольку эти бета-блокаторы имеют дополнительный вазодилатирующий эффект. Соталол, который представляет собой рацемическую смесь,

состоящую из D-стереоизомера, блокирующего калиевые каналы и L-стереоизомера, отвечающего практически за все бета-адреноблокирующие эффекты, принимали до 51% пациентов, значительно чаще принимали пациенты с низкой приверженностью к лечению ($p = 0,05$). Использование амиодарона как универсального антиаритмического средства сохраняется, и значительно чаще его принимали пациенты из группы НПТ (32,2%) по сравнению с пациентами с низкой приверженностью (21,9%) ($p = 0,032$). Сердечные гликозиды в современной терапии используются достаточно редко. В исследовании показано, что в группе пациентов, получавших дигоксин, отмечено статистически значимое увеличение смертности от любых причин на 41% (отношение шансов (ОШ) 1,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,6, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности — на 35% (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,06–1,71, $p = 0,016$), аритмической смертности — на 61% (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,1–2,3, $p = 0,009$) [28]. Использование дигоксина в данной выборке было наименьшим (до 8%), и чаще его получала группа ПТ пациентов ($p = 0,004$). Другие антиаритмические препараты, такие как пропafenон (до 19,6%), лапаконитина гидробромид (аллапинин) (до 4,4%) и этагизин (2,7%) принимали значительно чаще ПТ ($p = 0,001$) по сравнению с пациентами с низкой ПТ.

Обсуждение

Известно, что первый визит к врачу как после стационара, так и при первичном обращении очень важен для дальнейшего выполнения пациентом рекомендованной терапии в течение длительного времени [18–22]. Зачастую после однократного (первого) визита к врачу в поликлинике и получения лечебных рекомендаций пациент перестает принимать лекарственные препараты или принимает их нерегулярно в ближайшие 6 месяцев [23]. Перед врачом стоит задача не только провести дифференциальный поиск для постановки диагноза пациенту и определиться с тактикой назначения лекарственных препаратов,

но и оценить пациента с точки зрения предполагаемой ПТ или НПТ. Говоря о НПТ к лечению, мы обнаружили, что она не зависит от сопутствующих экстракардиальных заболеваний. В связи с этим нет необходимости дополнительной работы по повышению приверженности в отдельных клинических группах пациентов, а есть необходимость работы по повышению ПТ в целом, поскольку общая приверженность остается очень низкой.

Благоприятное влияние ИАПФ на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ингибирования АПФ с помощью периндоприла) было продемонстрировано в 6 крупномасштабных международных клинических исследованиях: PROGRESS, EUROPA, PREAMI, ASCOT, ADVANCE, PEP-COT, — в которые были включены суммарно 50 824 пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями и СД 2-го типа [24–29]. В рамках исследования EUROPA изучалось действие периндоприла на эндотелийзависимую дилатацию периферических артерий и некоторые маркеры воспаления и тромбообразования [27]. Хотелось бы отметить, что среди причин выраженной НПТ одними из самых частых побочных эффектов ИАПФ является кашель, который, по данным нашего исследования, был выявлен у 13 % опрошенных. Появление побочных эффектов часто приводит к использованию ИАПФ в дозах, недостаточных для терапевтического ответа, или к отмене ИАПФ, однако ФК амлодипин/индапамид/периндоприл способствуют минимизации этого эффекта за счет влияния на кальций, участвующий в роли ко-фактора в образовании арахидоновой кислоты посредством брадикинина и далее — простагландинов ПГЕ₂, ПГА_{2α}, ПГД₂ [4]. При анализе полученных анкетных данных оказалось, что одной из основных причин НПТ явилось опасение появления побочных эффектов, которое было выявлено у 22 %, и фактическое появление побочных эффектов, обнаруженное у 13 % пациентов. Требуют внимания выбор дозы и определение кратности приема лекарственных препаратов, с учетом периода полувыведения (T_{1/2}), связанного с константой скорости элиминации (k), уравнением: $T_{1/2} = (\ln 2)/k$. Эти два параметра вместе с исходной концентрацией (C₀) описывают скорость реакции первого порядка (экспоненциальную). В данном исследовании 32 % пациентов не достигли целевых значений артериального давления. В связи с этим важно отметить, что применение ФК помимо повышения приверженности терапии, способствует увеличению доли пациентов, достигающих целевого уровня АД [30]. Периндоприл в настоящее время может применяться в виде ФК с индапамидом, биспрололом или амлодипином, а также в тройной

комбинации — амлодипин, индапамид и периндоприл. Преимущества комбинированной АГТ и ФК, в том числе, заключаются в том, что они позволяют воздействовать одновременно на разные звенья патогенеза АГ. В результате данный подход к лечению позволяет добиться более выраженного антигипертензивного эффекта по сравнению с применением монотерапии лекарственными средствами, входящими в состав комбинированного препарата, особенно в тех случаях, когда одно из них достаточно полно блокирует активацию контррегулирующих механизмов, обусловленную действием другого компонента. Кроме этого, применение ФК повышает приверженность; по данным нашего исследования, большое количество препаратов и сложные схемы лечения являлись одной из основных причин неприверженности. Следует отметить и синергическое влияние действующих веществ в ФК, которое позволяет сократить количество активного вещества и, как следствие, снизить возможность развития побочных эффектов [31].

Существуют несколько основных патогенетических механизмов прямого воздействия РААС на структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий: увеличение фиброза предсердной ткани, растяжение и дилатация предсердий, прямое влияние на функцию ионных каналов и межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов предсердий [32]. Именно поэтому мы обратили особое внимание на назначение блокаторов РААС и оценили частоту применения среди ПТ наиболее хорошо переносимых ИАПФ в виде ФК.

Выводы

1. Среди 884 больных АГ и ФП было выявлено 66 % пациентов с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией (СД 2-го типа, n = 123; АО, n = 171; ХОБЛ, n = 137; ГТ, n = 156; ТТЗ, n = 112).
2. Установлено, что недостаточно ПТ были 15,2 % пациентов, НПТ — 37,2 %, а ПТ оказались только 47,8 % опрошенных.
3. Определено, что длительность АГ не явилась значимой мотивацией ПТ; так, в группе НПТ установлена большая длительность АГ (p < 0,030);
4. При оценке ПТ в зависимости от формы ФП оказалось, что больные с постоянной формой ФП были более ПТ (p = 0,001), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в зависимости от наличия экстракардиальных заболеваний, не было выявлено статистически значимых различий.
5. Сравнительный анализ ПТ пациентов показал, что наибольшее применение имеют ИАПФ (периндоприл и лизиноприл) и БРА (лозартан и азилсартан) — до 66 %, из них свободные комбинации

ИАПФ чаще использовались в группе НПТ ($p = 0,040$), а применение ФК периндоприла было чаще у лиц ПТ ($p = 0,003$; $p = 0,010$).

6. На основании проведенного анализа установлено, что наличие семьи, высшего образования, уровень доходов, мотивация и доверие врачам являются значимыми факторами, повышающими приверженность лечению.

Проблема НПТ широко распространена во всем мире, так как на протяжении долгого времени эффективно не решалась, что обусловлено множеством факторов, в том числе недостаточным применением ФК лекарственных препаратов. Главной причиной низкой ПТ, по результатам нашего исследования, явилась полипрагмазия, которая связана с применением большого количества препаратов и сложных схем лечения. Таким образом, ограниченное применение ФК является одной из главных причин НПТ и требует скорого решения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):91–95. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95 [Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):91–95. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95. In Russian].
2. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З., Горев М. В. и др. Клинические рекомендации 2020 года по лечению фибрилляции и трепетания предсердий. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594. In Russian].
3. Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации: что нового? Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4684. doi:10.15829/1560-4071-2021-4684 [The results of the ESC Congress. European clinical guidelines, what's new? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4684. doi:10.15829/1560-4071-2021-4684. In Russian].
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7–86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 [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. Russian Journal of Cardiology. 2017;(7):7–86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86. In Russian].

5. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM trial. Int J Cardiol. 2014;170(3):303–308. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002
6. Wyse DG. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. Europace. 2012;14(2):151–152. doi:10.1093/europace/eur379
7. Weijls B, Pisters R, Nieuwlaat R, Breithardt G, Le Heuzey JY, Vardas PE et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. Europace. 2012;14(2):184–190. doi:10.1093/europace/eur379
8. Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M et al. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. Stroke. 2018;49:100–116. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr>
9. Clarke R, Lewington S. 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 Glob Health. 2018;6(6):641–49. doi:10.1016/S2214-109X(18)30217-1
10. Mathers CD, Loncar DP, Lo S. Projections of global mortality and burden of disease. Medicine. 2017;8:209–224. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
11. Association of General Practitioners (Family Doctors) of the Russian Federation, National Medical Association for the Study of Combined Diseases, Professional Foundation for the Promotion of Medicine “PROFMEDFORUM” Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovasc Ther Prev. 2019;18(1):5–66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
12. Lip G, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH et al. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). Europace. 2017;19(6):891–911. doi:10.1093/europace/eux091
13. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
14. Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res. 2007;7:55. doi:10.1186/1472-6963-7-55
15. Pruijm M, Schneider MP, Burnier M. Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension. ESH Sci Letter. 2010;11(7). URL: www.viamedical.pl
16. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication compliance and persistence terminology and definition. Value Health. 2008;11(1):44–47.
17. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) Eur Heart J. 2006;27(19):2338–2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250
18. Neaton JD, Wentworth D for the multiple risk factor intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall

findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):56–64. doi:10.1002/9781118596005.ch47

19. Ferrari R for the PREAMI investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):659–666. doi:10.1001/archinte.166.6.659

20. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V et al., on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–2428. doi:10.1056/nejmoa0806182

21. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022–2031. doi:10.1016/s0140-6736(04)16451-9

22. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290(21):2805–2816. doi:10.1001/jama.290.21.2805

23. Khidirova LD, Yakhontov DA. The frequency and nature of complications against the background of drug and electrical cardioversion in patients with AF with GB in combination with extracardial comorbid pathology and adherence to treatment. *Med Alphabet.* 2019;31(406):34–47.

24. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. *ESH.* 2010. doi:10.1097/01.hjh.0000378493.95521.3a

25. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(6):1105–1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

26. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *J Am Med Assoc.* 2002;288(23):2981–2997. doi:10.1001/jama.288.23.2981

27. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782–788. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9

28. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033–1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5

29. Knorre DG. Biological chemistry. D. G. Knorre, S. D. Myzina. M.: Higher School, 2016;480.

30. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Vax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701 [Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Vax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701. In Russian].

31. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf.* 1992;7(1):14–31.

32. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T et al., J-Land Investigators. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J.* 2013;77(4):908–16.

Информация об авторах

Хидирова Людмила Даудовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1250-8798, e-mail: h_ludmila73@mail.ru;

Яхонтов Давыд Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru;

Мадонов Павел Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: madonov@scpb.ru.

Author information

Lyudmila D. Khidirova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-1250-8798, e-mail: h_ludmila73@mail.ru;

Davyd A. Yakhontov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru;

Pavel G. Madonov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-1093-893, e-mail: madonov@scpb.ru.