

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



Издатель
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
Конради А. О. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ
Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)
Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (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 № ФС77-87594 от 10 июня 2024 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

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

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

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
по каталогу ГК «Урал-Пресс»:
подписной индекс 36876,
<https://www.ural-press.ru>.
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.: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Founder
Almazov National
Medical Research Centre



Publisher
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

A. O. Konradi (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (USA)
J. A. Steassen (Belgium)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-87594
dated June 10, 2024, 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

Subscription: www.ahleague.ru, a
ccording to the catalog of the Ural-Press
Group of Companies:
subscription index 36876,
<https://www.ural-press.ru>.
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: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание

- 238 Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д.,
Гарбузова Е. В., Рагино Ю. И.
**Артериальная гипертензия: современное
состояние проблемы в России и в мире.
Обзор литературы. Часть I**
- 248 Карандашева В. О. **Ретроспективный
анализ показателей артериального
давления у школьников 10–17 лет
г. Магадана за период 2009–2019 гг.**
- 258 Закиев В. Д., Мартынюк Т. В.,
Котовская Ю. В., Петренко Д. А.,
Ведерников А. А., Коркач-Романов С. В.
**Особенности лечения, госпитализаций
и трудоспособности впервые
диагностированных пациентов
с легочной артериальной гипертензией
до и после верификации диагноза**
- 272 Булякова Г. А., Ахмадеева Л. Р.,
Лакман И. А., Байков Д. Э., Исоева М. Б.,
Ганиева М. Т. **Факторы риска
и протективные факторы когнитивных
исходов после церебрального инсульта:
результаты статистического
моделирования на основании
клинических и нейровизуализационных
данных**
- 282 Коростовцева Л. С., Заброда Е. Н.,
Коломейчук С. Н., Гордеев А. Д.,
Амелина В. В., Стаброва Е. А.,
Васильева Е. Ю., Бочкарев М. В.,
Свирияев Ю. В. **Молекулярные маркеры
циркадианных ритмов у пациентов
с острым ишемическим инсультом
(предварительные результаты)**
- 292 Жлоба А. А., Субботина Т. Ф.
**Ассоциация уровня гомоаргинина
с показателями обеспеченности железом
у пациентов с сердечно-сосудистыми
заболеваниями**

Content

- 238 Ismailova M. A., Afanasyeva A. D.,
Garbuzova E. V., Ragino Yu. I.
**Arterial hypertension: the current state
in Russia and worldwide. Review. Part I**
- 248 Karandasheva V. O. **Retrospective analysis
of blood pressure indices in 10–17-year-old
schoolchildren in the city of Magadan for
the period of 2009–2019**
- 258 Zakiev V. D., Martynyuk T. V.,
Kotovskaya Y. V., Petrenko D. A.,
Vedernikov A. A., Korkach-Romanov S. V.
**Features of treatment, hospitalization
and working ability of newly diagnosed
patients with pulmonary arterial
hypertension before and after diagnosis
verification**
- 272 Bulyakova G. A., Akhmadeeva L. R.,
Lakman I. A., Baikov D. E., Isoeva M. B.,
Ganieva M. T. **Risk factors and protective
factors for cognitive outcomes after cerebral
stroke: the results of statistical modeling
using clinical data and neuroimaging**
- 282 Korostovtseva L. S., Zabroda E. N.,
Kolomeichuk S. N., Gordeev A. D.,
Amelina V. V., Stabrova E. A., Vasilieva E. Y.,
Bochkarev M. V., Sviryayev Y. V. **Molecular
circadian markers in acute ischemic stroke
(preliminary results)**
- 292 Zhloba A. A., Subbotina T. F.
**Association of homoarginine levels
with iron sufficiency in patients
with cardiovascular diseases**

Содержание

- 304** Сумин А. Н., Щеглова А. В.
Ассоциация типа личности Д
и уровня депрессии с копинг-стратегиями
у больных хроническим коронарным
синдромом
- 318** Конради А. О. Тройные фиксированные
комбинации в лечении артериальной
гипертензии. Реальные преимущества
в условиях клинической практики
- 326** Олейников В. Э., Авдеева И. В.,
Павленко К. И., Бабкина И. А.,
Томашевская Ю. А. Комплексная оценка
эффективности терапии многоцелевой
политаблеткой у больных артериальной
гипертензией и дислипидемией после
перенесенной новой коронавирусной
инфекции

Content

- 304** Sumin A. N., Shcheglova A. V.
**Association of personality type D
and depression level with coping strategies
in patients with chronic coronary syndrome**
- 318** Konradi A. O. **Fixed triple combinations
in the treatment of arterial hypertension.
Real world benefits in clinical practice**
- 326** Oleinikov V. E., Avdeeva I. V., Pavlenko K. I.,
Babkina I. A., Tomashevskaya Yu. A.
**The effectiveness of a multi-target therapy
polypill in patients with hypertension
and dyslipidemia after novel coronavirus
infection**



Глубокоуважаемые коллеги!

В очередном выпуске журнала вашему вниманию представлены статьи, посвященные как общим вопросам гипертензиологии (обзорная статья М. А. Исмаиловой и соавторов об эпидемиологии артериальной гипертензии и ее факторов риска; ретроспективный анализ динамики показателей артериального давления у школьников г. Магадана, выполненный В. О. Карандашевой), так и более частным проблемам смежных областей. В статье В. Д. Закиева и соавторов проведен анализ особенностей лечения, госпитализаций и трудоспособности у лиц с впервые диагностированной легочной артериальной гипертензией. В статье А. А. Жлобы и Т. Ф. Субботиной продемонстрирована связь дефицита железа с низкими уровнями гомоаргинина у лиц с артериальной гипертензией, что может отражать состояние энергетического метаболизма и быть ассоциировано с повышением сердечно-сосудистых рисков.

В нескольких статьях внимание уделено клинико-ассоциированным состояниям при артериальной гипертензии. В оригинальной работе А. Н. Сумина и А. В. Щегловой рассмотрены копинг-стратегии преодоления стресса у пациентов с хроническим коронарным синдромом и их связи с типом личности Д и уровнем депрессии. Г. А. Булякова и соавторы представили подход к прогнозированию

динамики когнитивных нарушений после ишемического инсульта, основанный на данных нейровизуализационного и комплексного нейропсихологического исследования с использованием анализа текста с помощью алгоритмов машинного обучения. Л. С. Коростовцева и соавторы провели оценку суточных ритмов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта с использованием молекулярных маркеров циркадианных ритмов.

В двух статьях рассматриваются вопросы фармакотерапии артериальной гипертензии: В. Э. Олейников и соавторы оценили эффективность лечения политаблеткой у больных артериальной гипертензией и дислипидемией после перенесенной новой коронавирусной инфекции, а А. О. Конради представила обзор данных реальной клинической практики по применению тройных фиксированных комбинаций при лечении артериальной гипертензии.

Мы надеемся, что опубликованные материалы будут интересны и полезны в клинической и научной работе.

С уважением

Главный редактор,
академик РАН, д. м. н.
А. О. Конради

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



Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть I

М. А. Исмаилова, А. Д. Худякова,
Е. В. Гарбузова, 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:

Исмаилова Мария Андреевна,
НИИТПМ — филиал ФГБНУ
ФИЦ ИЦиГ СО РАН,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск,
Россия, 630089.
E-mail: mary1998lac@gmail.com

Статья поступила в редакцию
11.12.23 и принята к печати 26.02.24.

Резюме

Распространенность артериальной гипертензии (АГ), которая является одним из важнейших факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по-прежнему набирает обороты, что представляет собой глобальную проблему всемирного здравоохранения, так как на протяжении многих десятилетий ССЗ занимают лидирующую позицию в структуре смертности во всем мире. В данной работе проведен обзор основных эпидемиологических исследований, имеющихся к концу 2023 года, в которых анализировались различные показатели АГ как в России, так и во всем мире, с целью формирования понимания временных трендов распространенности АГ. В данной статье также проведен анализ основных ФР АГ с учетом половой принадлежности, поскольку известно, что в России у мужчин распространенность АГ традиционно выше, чем у женщин, и особое внимание уделено таким показателям, как приверженность к терапии, эффективность и контроль АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, распространенность, факторы риска, осведомленность, контроль

Для цитирования: Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Рагино Ю. И. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть I. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):238–247. doi:10.18705/1607-419X-2024-2389. EDN: MNAVKO

Arterial hypertension: the current state in Russia and worldwide. Review. Part I

**M. A. Ismailova, A. D. Afanasyeva,
E. V. Garbuzova, 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:

Maria A. Ismailova,
RIIPM — Branch IC&G SB RAS,
175/1 B. Bogatkov str., Novosibirsk,
630089 Russia.
E-mail: mary1998lac@gmail.com

*Received 11 December 2023;
accepted 26 February 2024.*

Abstract

The prevalence of arterial hypertension (HTN), which is one of the most important risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD), is still increasing, which represents a global problem for world health, because for many decades CVD have occupied a leading position in the structure of mortality worldwide. This article reviews the main epidemiological studies available by the end of 2023, which analyzed various indicators of HTN both in Russia and around the world. We aimed at the presenting time trends in the prevalence of HTN. We also analyze the main RF for HTN and sex differences, because the prevalence of AH is known to be higher in men than in women in Russia, and special attention is paid to indicators such as adherence to therapy, its effectiveness and HTN control.

Key words: hypertension, blood pressure, prevalence, risk factors, awareness, control

For citation: Ismailova MA, Afanasyeva AD, Garbuzova EV, Ragino Yu I. Arterial hypertension: the current state in Russia and worldwide. Review. Part I. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):238–247. doi:10.18705/1607-419X-2024-2389. EDN: MNAVKO

Введение

В последние десятилетия состояние всемирного здравоохранения претерпело изменения. На первый план вышли неинфекционные заболевания, в том числе и сердечно-сосудистые, так как теперь именно они в наибольшей степени приводят к значительному снижению качества жизни и к преждевременной смерти населения всего мира [1].

В попытках оценить вклад данных заболеваний в состояние здоровья населения был вычислен показатель DALYs (disability-adjusted life years), который количественно характеризует потерянные годы жизни в результате преждевременной смерти или инвалидности [2].

По данным исследования The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk, опубликованного в 2022 году в журнале Американского колледжа кардиологов, показатель DALYs, обусловленный

повышенным артериальным давлением (АД), составил 2770 на 100 000 (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ): 2310–3160 на 100 000), таким образом, артериальная гипертензия (АГ) вносит самый большой вклад в снижение количества лет качественной жизни (49,6 %) [3].

Истоки изучения АГ берут начало с середины XIX века, и за этот период, несмотря на появление эффективных препаратов для ее лечения, влияющих в том числе на прогноз, распространенность АГ неуклонно растет, что со временем переросло в глобальную проблему всемирного здравоохранения и обуславливает все более возрастающую актуальность данной проблемы.

Известно, что наличие АГ ухудшает сердечно-сосудистую выживаемость как у мужчин, так и у женщин [4]. При этом, по некоторым данным, в трудоспособном возрасте смертность мужчин

вследствие болезней системы кровообращения значительно выше по сравнению с женщинами, и примечательно, что именно в трудоспособном возрасте распространенность АГ среди мужчин также преобладает [5]. В 2023 году в крупном анализе данных 112 когортных исследований (34 страны и 8 географических регионов, 1 518 028 участников) был изучен вклад пяти модифицируемых факторов риска (ФР) в сердечно-сосудистую смертность: индекса массы тела (ИМТ), систолического АД (САД), холестерина, не относящегося к липопротеинам высокой плотности, курения и сахарного диабета. По его результатам доля 10-летней сердечно-сосудистой заболеваемости в популяции, связанная с САД, составила 29,3 % (95 % ДИ от 25,4 до 33,2) среди женщин и 21,6 % (95 % ДИ от 18,7 до 24,5) среди мужчин, и среди всех факторов именно повышенное САД вносило наибольший вклад в долю случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всех странах [6]. Ассоциация между АГ и ССЗ на примере ишемической болезни сердца (ИБС) продемонстрирована и в одной из отечественных работ, выполненной в рамках проспективного исследования «Стресс, старение и здоровье» (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR) в период 2006–2011 годов: так, у лиц без ИБС повышенное АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) было зарегистрировано в 48,0 % случаев, тогда как у лиц с наличием ИБС — уже в 60,6 % случаев [7].

Таким образом, результаты многочисленных эпидемиологических исследований наглядно демонстрируют значимость АГ как одного из важнейших ФР ССЗ, и можно счесть за преимущество, что он является модифицируемым. Однако появление в арсенале медицины достаточного количества групп лекарственных препаратов, способных эффективно контролировать течение этого заболевания, не привело к снижению заболеваемости, что связано как с высокой распространенностью ФР АГ среди населения, так и с неэффективным лечением, низкой приверженностью к терапии, недостаточным контролем АД, и на сегодняшний день фокус именно на данные показатели является ключом к решению этой глобальной проблемы.

Факторы риска артериальной гипертензии

По некоторым данным, в структуре смертности, ассоциированной с курением, 58 % пришлось на ССЗ [8]. Стоит отметить, что в ходе 7-летнего проспективного наблюдения в исследовании Интерэпид, проведенного среди сельских жителей России (Самарская область) и Кыргызской Республики, статистически значимым оказалось влияние курения на смерть от ССЗ только среди мужчин обеих

выборок [9]. По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ), за последние 5 лет динамика курения остается неизменной — 33 %, причем курение — преимущественно мужская привычка (47,0 % мужчин и 21 % женщин). Но необходимо заметить, что данные исследований разнятся, что может быть технически связано с их разной методологией и формулировкой вопросов. Так, по данным ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2, в обследованных регионах доля курящих мужчин составила 39,1 % и 34,3 % соответственно, при этом в этих исследованиях учитывались только те респонденты, которые выкуривали хотя бы одну сигарету в сутки или бросили курить менее года назад [10]. Распространенность курения среди мужчин в сравнении с женщинами была выше во всех регионах: от 28,0 % в Алтайском крае до 49,8 % в Кемеровской области, при этом ассоциация курения с типом поселения выявлена только у женщин [11].

Примечательно, что прослеживается снижение количества курильщиков с увеличением возраста. Так, в Алтайском крае в группе 25–34 лет отмечается максимальное количество курящих — 29,2 %, тогда как в группе 55–64 лет на их долю приходится значительно меньше — 18,9 % [12]. Такая же тенденция отражается и в обобщенных данных всех 13 регионов, участвовавших в ЭССЕ-РФ, и применима к мужскому полу: доля мужчин-курильщиков в возрасте 25–34 лет составила 47,8 %, а в группе 55–64 лет резко снизилась до 35,5 % [11]. Связь курения с АД продемонстрирована в проспективном исследовании, в котором в течение 26 лет наблюдались мужчины с началом курения до 17 лет. Было отмечено, что в возрасте 33 лет у курящих мужчин значения САД и диастолического АД (ДАД) были выше, чем у некурящих: 124 и 84 мм рт. ст. против 118 и 79 мм рт. ст. соответственно. Аналогичные данные получены и при обследовании той же группы в 43 года [13]. Также стоит отметить интересный факт, что в Омской области доля курящих лиц с ССЗ ниже в сравнении с курящими, но не имеющими ССЗ (17,1 % против 25,2 %), и это ассоциировано с тем, что доля больных, бросивших курить, среди больных ССЗ выше, чем в группе без ССЗ (22,6 % против 17,5 %) [14].

Важность проблемы ожирения отражена в его определении в Национальных клинических рекомендациях, в котором акцентировано внимание на известный факт, что ожирение является одним из основных ФР ССЗ [15]. В рамках проспективного исследования PAMELA (Италия) в ходе наблюдения групп пациентов с метаболическим синдромом и без него в течение 148 месяцев установлено, что в группе с метаболическим синдромом смертность

от ССЗ была выше, чем в таковой без метаболического синдрома — 7,3 % против 2,4 % соответственно ($p < 0,0001$), кроме того, у лиц с метаболическим синдромом повышенное АД встречалось в 80 % [16].

Учитывая только увеличивающуюся с годами распространенность ожирения, в новом докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 года сообщается, что при сегодняшней динамике ни одна из 53 стран Европы к 2025 году не достигнет целевого показателя, касающегося прекращения дальнейшего распространения ожирения [17].

В России эпидемиологические исследования ожирения проводились с конца XX века. Так, в ходе исследования ВОЗ MONICA в 1994–1995 годах в Новосибирске ожирение встречалось у 14 % мужчин и 44 % женщин (в группе 24–64 лет). В 2003–2005 годах в рамках исследования НАРПЕЕ в Новосибирске частота ожирения среди мужчин составила 20,7 % и 47 % у женщин, однако исследована была возрастная группа 45–69 лет. Следовательно, нельзя судить об увеличении распространенности ожирения у населения сибирской популяции за этот промежуток времени [18, 19]. Однако, сравнивая данные проектов MONICA и ЭССЕ-РФ, по результатам которых распространенность ожирения среди мужчин составила 26,9 %, и 30,8 % у женщин в той же возрастной категории (24–65 лет), можно сделать осторожный вывод о стремительном увеличении ожирения среди мужчин за последние 20 лет, хотя у женщин этот показатель заметно снизился. Среди регионов, участвовавших в ЭССЕ-РФ, наибольший процент мужчин с ожирением зафиксирован в Воронежской и Ивановской областях (по 30,0 %), наименьший — в Самарской области (19,7 %). При анализе возрастной структуры отмечается явная тенденция увеличения распространенности ожирения с возрастом: так, в возрастной группе 25–34 года этот показатель у мужчин составил 14,3 %, а в группе 55–64 года — уже 36,3 % ($p < 0,001$), причем в молодой группе ожирение больше распространено у мужчин, чем у женщин, а в старшей возрастной группе этот показатель становится значительно выше у женщин ($p < 0,001$) [20]. Также установлено, что процент лиц с ожирением выше среди жителей сельских поселений, однако более высокие показатели ИМТ в данном случае регистрируются преимущественно у женщин [21]. Аналогично, при оценке распространенности ожирения в 13 регионах, вошедших в ЭССЕ-РФ, значимой разницы в частоте ожирения среди мужчин сельской и городской среды также не выявлено (26,1 % у мужчин, проживающих в городе, и 27,0 % у мужчин сельской местности) [20].

По последним данным исследования ЭССЕ-РФ3, средний ИМТ в возрастной группе 35–74 года составил 28,2 кг/м² среди мужчин и 28,9 кг/м² среди женщин, и по подсчетам треть женщин и около половины мужчин имеют избыточную массу тела [22]. Ассоциация между массой тела и АГ показана во многих работах, и в одной из них установлено, что увеличение ИМТ на 10 % приводит к повышению САД более чем на 3 мм рт. ст. [23]. В другом исследовании, проведенном NHANES, где были проанализированы данные 1999–2000 годов, также показано, что если в группе лиц с нормальной массой тела (ИМТ $< 25,0$ кг/м²) распространенность АГ составила 15,3 %, то у лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) уже 27,8 %, а у лиц с ожирением I степени (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) достигла 42,5 % [24].

Схожие данные получены и в ходе отечественных исследований. Так, по данным ЭССЕ-РФ, отмечается положительная корреляция между увеличением ИМТ и распространенностью АГ: частота АГ у мужчин с нормальным ИМТ составила 32,9 %, с ожирением I степени — 64,6 %, а с ожирением III степени — уже целых 71,9 %. И, что важно, аналогичная ассоциация массы тела выявлена не только с частотой АГ, но и со значениями САД и ДАД: к примеру, среднее значение САД у мужчин в группе с нормальной массой тела — 130,2 мм рт. ст., затем с ее увеличением закономерно увеличивается и среднее САД, достигая у мужчин в группе с III степенью ожирения 143,6 мм рт. ст. Такая же динамика наблюдается и среди женщин [20]. Таким образом, как замечают С. А. Бойцов и другие (2021), подводя итоги ЭССЕ-РФ2, возможной причиной увеличения частоты АГ у мужчин за последние десятилетия является увеличение распространенности ожирения, регистрирующегося на сегодняшний день у каждого четвертого мужчины (26,7 %) [10].

Приверженность к терапии отражает степень соответствия поведения пациента предписаниям, данным ему врачом. В это понятие включены не только прием препаратов, но и соблюдение диеты, внесение изменений в образ жизни [25].

В 2019 году инициирован Национальный проект «Демография», в котором за главную цель принято улучшение демографической ситуации в стране за счет снижения смертности от хронических неинфекционных заболеваний. На основании данных исследования ЭССЕ-РФ разработан так называемый индикатор эффективности данного проекта, который звучит как «доля граждан, ведущих здоровый образ жизни». За показатели, характеризующие здоровый образ жизни (ЗОЖ), приняты такие параметры, как отсутствие курения, употребление алкоголя

в допустимых количествах, употребление овощей и фруктов в количестве более 400 г/сут, физическая активность, потребление соли в количестве менее 5 г/сут. В 2019 и 2020 годах Росстатом проведены исследования по всей РФ с оценкой данного индикатора, и по их результатам доля граждан, ведущих ЗОЖ, по всей стране составила 12% в 2019 году, а в 2020 году — 9,1% [26]. При сравнительной характеристике отношения населения к ЗОЖ в исследованиях ЭССЕ-РФ2 и ЭССЕ-РФ3, затронувших тот же временной отрезок (2017 год и 2020–2022 годы), отмечаются аналогичная отрицательная динамика в виде снижения высокой приверженности ЗОЖ среди мужчин и женщин и незначительное увеличение низкой приверженности среди мужчин [27]. Такая негативная динамика может быть обусловлена проходившей в тот период пандемией COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) и связанными с ней ограничительными мероприятиями, но, даже учитывая этот факт, показатели оказываются крайне низкими.

Данный факт определенно вносит вклад в столь высокую распространенность АГ в нашей стране. Ведь изменение образа жизни способно значимо снижать значения АД: в отчете Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов с АГ от 2017 года приведены данные, что соблюдение диеты DASH снижает САД примерно на 11 мм рт. ст., употребление соли в количестве менее 1,5 г — на 5 мм рт. ст., аэробные физические нагрузки 90–150 минут в неделю — на 5 мм рт. ст., прием алкоголя в допустимых количествах — на 4 мм рт. ст. [28].

В не крупном исследовании, проведенном в г. Ставрополе и г. Кропоткине, в которое вошли 138 пациентов с АГ, наблюдавшихся амбулаторно, анализ показал, что большинство опрошенных, несмотря на осведомленность о необходимости внесения изменений в свой образ жизни, считают, что немедикаментозные методы лечения не играют важной роли в лечении АГ. Так, на вопрос «Рекомендовал ли Вам врач заниматься физическими нагрузками легкой и средней интенсивности?» в г. Ставрополе положительно ответили 90%, в г. Кропоткине — 95%, однако выполняли рекомендации лишь 30,8% и 54,8% соответственно; соблюдают лечебную диету — 34% и 35% соответственно [29]. Согласно исследованию, проведенному в Костромской области, в котором анализировались данные по 400 пациентам кардиологического профиля, разделенных случайным образом на 2 группы, с целью оценки потенциала образа жизни физической культурой занимались 13,3% и 34,5% опрошенных. Такой низ-

кий процент приверженности физическим нагрузкам в первой группе может быть связан с преобладанием в ней лиц старше 60 лет (87,25%), тогда как во второй группе на их долю пришлось 61,2%, но независимо от данного фактора все же следует признать, что процент довольно низок в обеих группах [30]. В то же время, по данным крупного российского исследования РЕЛИФ (Регулярное Лечение И Профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России) от 2006 года, в котором принимали участие 2517 больных АГ и ИБС из 20 городов РФ, около 40% больных АГ и ИБС «готовы изменить образ жизни, если будут знать, как это делать», и еще 40% больных задумывались о необходимости изменения образа жизни. И, что примечательно, среди желающих изменить образ жизни было больше женщин, а среди тех, кто считает, что уже добился успеха в этом, было больше мужчин [31].

В исследовании, проведенном в Беларуси в г. Гомеле, 256 пациентов были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты до профилактического консультирования (156 респондентов), во вторую — пациенты после профилактического консультирования (100 респондентов). До консультирования изменить из-за болезни привычный образ жизни было «достаточно важно» лишь для 31,4% опрошенных, изменить из-за болезни привычную диету — для 29,5%, а также отмечено более настороженное отношение к врачебным назначениям. В группе после консультирования процент лиц, которые считали это «достаточно важным», составил 66,0% и 62,0% соответственно, и в целом прослеживалась высокая готовность к модификации образа жизни в соответствии с врачебными рекомендациями [25].

Резюмируя приведенные данные, большинство пациентов с АГ осведомлены о необходимости изменения образа жизни и, более того, готовы это сделать; однако за неимением полноценной информации и, в некоторых случаях, достаточной мотивации, пропускают эти аспекты в лечении гипертонической болезни. Таким образом, затрагивается довольно острая проблема важности уделения врачом времени на просветительскую работу во время приема. Одним из решений этого вопроса является создание школ здоровья для больных гипертонической болезнью, обучение в которых формирует у пациентов с АГ правильное представление о заболевании, ФР и путей их модификации, что в комплексном воздействии помогает более эффективно выполнять рекомендации врача и, как следствие, контролировать АГ. Эффективность влияния занятий в школе здоровья продемонстрирована

в локальном проспективном исследовании, проведенном в г. Ставрополе, в котором в течение года наблюдали 118 пациентов-мужчин с АГ и метаболическим синдромом. Пациенты были распределены на 3 группы: в 1-й группе пациенты находились на диетотерапии, во 2-й — находились на диетотерапии и получали медикаментозное лечение, в 3-й применялись и диетотерапия, и медикаментозное лечение, а также проводились занятия в школе здоровья для пациентов с АГ. До начала лечения среднее САД в группах составляло $138,1 \pm 2,2$, $135,4 \pm 3,3$ и $133,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. соответственно. Спустя 12 месяцев САД составило $137,6 \pm 2,1$, $132,0 \pm 1,4$ и $128,5 \pm 2,2$ мм рт. ст. соответственно. Таким образом, среднее значение САД в 3-й группе, с которой проводились занятия в школе здоровья, было ниже, чем у пациентов групп 1 и 2 ($p < 0,05$) [32].

На основании накопленных за более чем 10 лет научных данных Американской ассоциацией сердца в 2021 году были опубликованы рекомендации по соблюдению диеты с целью улучшения сердечно-сосудистого здоровья [33]. В их число вошли употребление фруктов и овощей в больших количествах, цельнозерновых продуктов, предпочтение здоровых источников белка, таких как рыба и морепродукты, нежирные или обезжиренные молочные продукты, исключение из рациона тропических масел (кокосовое, пальмовое масла), животных и гидрогенизированных жиров, минимальная обработка пищи, ограничение потребления сахара, исключение из рациона излишне соленой пищи, запрет на досаливание пищи.

В 2017 году были опубликованы результаты исследования, проведенного в США, в котором установлено, что в 2012 году из 702 306 тысяч случаев кардиометаболических смертей 318 656 тысяч были ассоциированы с погрешностями в диете (ДИ 95%, 306 064–329 755; 45,4%), причем больше среди мужчин, чем женщин (48,6% против 41,8%). В отношении гипертонической болезни 21,8% случаев смерти от данной причины были ассоциированы с повышенным потреблением соли [34]. В рамках исследования ЭССЕ-РФ2 в ходе изучения пищевых привычек респондентов было установлено, что питание обследованных является недостаточно рациональным: 40,5% опрошенных имеют привычку досаливать пищу, 74,0% регулярно употребляют молочные продукты высокой жирности, 95,4% используют при приготовлении пищи только растительное масло. При этом ежедневно овощи и фрукты потребляют только 59,7%, а 40,3% опрошенных употребляют их в недостаточном количестве. Также, как отмечают Н. С. Карамнова и другие (2018), в России отсутствует культура потребления бо-

бовых, что подтверждается результатами опроса: 35,3% не употребляют бобовые и менее половины делают это 1–2 раза в месяц [35].

В целом мужчины, как правило, чаще склонны к нерациональному питанию. По данным опроса, в ходе того же исследования красное мясо ежедневно употребляют 51,96% мужчин, проживающих в городе, и 48,4% мужчин, проживающих в сельских поселениях, тогда как среди женщин этот показатель достигает 38,41% и 32,78% соответственно. Такая же тенденция отмечается в отношении мясоколбасных изделий, деликатесов и солений. И примечательно, что соления чаще употребляют мужчины-сельчане, чем городские мужчины (16,05% против 10,34%). Возможно, это связано с более активным занятием земледелием в сельских поселениях, за чем следуют и большие объемы консервирования, а также употребление в основном домашней пищи. Более частое потребление свежих фруктов и овощей свойственно женщинам (65,46% в городах и 64,77% в селах), тогда как у мужчин этот показатель достиг 51,4% и 47,49% соответственно. Аналогичная тенденция прослеживается в отношении сладостей, молочных продуктов, включая сыр, молоко, кефир, йогурт, творог. Привычка досаливать уже готовую пищу встречалась среди мужчин села и города одинаково часто [36]. В целом, анализируя и сравнивая питание мужчин в селах и городах, можно сказать, что прослеживаются определенные закономерности. Сельскому типу населения присуще более частое использование соли, солений, сахара, а также более редкое потребление овощей и фруктов, тогда как городские жители чаще употребляют красное мясо и молочные продукты с высоким процентом жирности, что свидетельствует о высоком потреблении насыщенных жиров. Также стоит отметить, что особенностью городской культуры является высокое потребление продуктов промышленной переработки и более редкое использование нативных сырьевых продуктов.

В Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике одной из составляющих психосоциальных ФР ССЗ являются такие характеристики личности, как личностная тревожность, депрессия, враждебность или агрессия, тип личности D, а также жизненное истощение [37]. Одним из крупнейших исследований в этой области по праву можно считать программу ВОЗ MONICA-psychosocial, в рамках которой проведено большое количество исследований на тему связи различных психосоциальных факторов с риском развития ССЗ, в том числе АГ.

Так, в ходе проспективного исследования, проведенного в рамках третьего скрининга программы

ВОЗ MONICA-psychosocial с 1994 по 2010 годы в г. Новосибирске, было установлено, что жизненное истощение приводит к развитию АГ, причем у мужчин (отношение рисков (ОР) = 2,9) чаще, чем у женщин (ОР = 1,34), несмотря на то, что распространенность жизненного истощения как такового выше у женщин (74,9% против 66,8%). Также определено, что за 16-летний период у лиц с жизненным истощением риск АГ уже в течение первых 5 лет выше именно у мужчин, чем у женщин [38]. За последние десятилетия накоплено немало данных, свидетельствующих о связи стресса с риском возникновения ССЗ [39]. Но, в отличие от биологических ФР, стресс, как и остальные психосоциальные факторы, представляет собой более сложное состояние, иногда субъективное, в связи с чем нет единого мнения ни в отношении его определения, ни в отношении его измерения. В исследовании в рамках того же проекта ВОЗ MONICA-psychosocial изучалось влияние стресса в семье на развитие АГ среди мужчин 25–64 лет, и по результатам многофакторного анализа (со стандартизацией по образованию, профессии, семейному положению и возрасту) установлено тенденция увеличения риска АГ в 1,5 раза (95% ДИ 0,5–3,9; $p > 0,05$) при наличии стресса в семье [40]. В следующем исследовании, касающемся изучения влияния стресса, полученного на работе, на риск возникновения АГ, за показатель, характеризующий выраженность рабочего стресса, был принят дисбаланс «усилие-вознаграждение». По его итогам дисбаланс «усилие-вознаграждение» был статистически связан с вероятностью наличия АГ в такой же степени, как возраст и ИМТ, что в очередной раз заставляет задуматься о масштабе влияния профессионального стресса на состояние сердечно-сосудистого здоровья населения, а также диктует необходимость внедрения способов решения проблем в данной области [41]. Установлено, что у больных с наличием ССЗ и депрессии одновременно показатели социального функционирования в 2 раза ниже, чем при наличии только одного из этих заболеваний. В 2004 году в России было проведено исследование КООРДИНАТА (клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных АГ и ИБС), охватившее 37 городов России, по результатам которого установлено, что у больных АГ и ИБС депрессия увеличивала риск комбинированных смертельных и несмертельных исходов в 1,6 раза [42]. Также в ходе данного исследования установлено, что симптомы тревоги отмечались у 63,0% больных АГ, а симптомы депрессии — у 59,1%, что является довольно высокими показателями [43].

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Регистрационный № 122031700115–7. / The work was carried out within the framework of the state task “Formation of cohorts of children, adolescents, young people for studying the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population”. Registration number 122031700115–7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation), Сеть человеческого развития (Human Development Network), Всемирный банк (The World Bank). Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направления политики — региональное издание для Европы и Центральной Азии. Сиэтл, Вашингтон: IHME, 2013. 46 с. [Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington, Human Development Network, World Bank. Global burden of disease: Generation of evidence, policy direction — regional publication for Europe and Central Asia. Seattle, WA: IHME, 2013. 46 p. In Russian].
2. Бойцов С. А., Самородская И. В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(2):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-4-11 [Boitsov SA, Samorodskaya IV. Mortality and lost years of life as a result of cardiovascular premature deaths. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(2):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-4-11. In Russian].
3. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. J Am Coll Cardiol. 2022;80(25):2361–2371. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005
4. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003 [Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003. In Russian].
5. Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Школьников В. М. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование. Экология человека. 2020;9:49–56. doi:10.33396/1728-0869-2020-9-49-56 [Imaeva AE, Balanova YA, Kapustina AV, Shalnova SA, Shkolnikov VM. Associations between blood pressure and mortality among middle-aged and elderly men and women: a cohort study. Ekologiya Cheloveka = Human Ecology. 2020;9:49–56. doi:10.33396/1728-0869-2020-9-49-56. In Russian].

6. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L et al. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1273–1285. doi:10.1056/NEJMoa2206916
7. Шальнова С. А., Капустина А. В., Туаева Е. М., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Имаева А. Э. и др. Ассоциации между ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и их значение для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди населения 55 лет и старше. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):86–90. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-86-90 [Shalnova SA, Kapustina AV, Tuaeve EM, Balanova YuA, Muromtseva GA, Imaeva AE et al. Associations of ischemic heart disease and arterial hypertension, and their importance for mortality from cardiovascular causes and all causes, of people aged more than 55 years old. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):86–90. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-86-90. In Russian].
8. Халтурина Д. А., Замятникова Е. С., Зубкова Т. С. Вклад курения в смертность в России в 2019 году. *Демографическое обозрение*. 2021;8(1):81–105. doi:10.17323/demreview.v8i1.12394 [Khalturina DA, Zamyatnina ES, Zubkova TS. The contribution of smoking to mortality in Russia in 2019. *Demographic Survey*. 2021;8(1):81–105. doi:10.17323/demreview.v8i1.12394. In Russian].
9. Мырзаматова А. О., Концевая А. В., Полупанов 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 [Myrзаматова AO, Kontsevaia AV, Polupanov AG, Altymysheva AT, Kashirin AK, Sirotko ML et al. Results of a 7-year prospective follow-up in the Inter-epid study: factors influencing all-cause and cardiovascular mortality in rural residents of Russia and the Kyrgyz Republic. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):4999. doi:10.15829/1560-4071-2022-4999. In Russian].
10. Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В., Конради А. О., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytssov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, Konradi AO, Balanova YuA, Zhernakova YuV et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007. In Russian].
11. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., Дев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. *Профилактическая медицина*. 2014;(5):42–52 [Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gagonova TM et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive Medicine*. 2014;(5):42–52. In Russian].
12. Алексенцева А. В., Осипова И. В., Репкина Т. В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний сельских жителей Алтайского края (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4374. doi:10.15829/1560-4071-2021-4374 [Aleksentseva AV, Osipova IV, Repkina TV. Risk factors for cardiovascular diseases in rural residents of the Altai Krai: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4374. doi:10.15829/1560-4071-2021-4374. In Russian].
13. Александров А. А., Розанов В. Б., Котова М. Б., Иванова Е. И., Драпкина О. М. Раннее начало курения и изменения показателей ожирения, уровня артериального давления и липидного спектра крови у лиц мужского пола: результаты 26-летнего проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2610. doi:10.15829/1728-8800-2020-2610 [Aleksandrov AA, Rozanov VB, Kotova MB, Ivanova EI, Drapkina OM. Early smoking initiation and changes in body weight, blood pressure and lipid profile in males: results of a 26-year prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2610. doi:10.15829/1728-8800-2020-2610. In Russian].
14. Викторова И. А., Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л., Муромцева Г. А. Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе по результатам исследования ЭССЕ-РФ2. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3815. doi:10.15829/1560-4071-2020-3815 [Viktorova IA, Shirlina NG, Stasenko VL, Muromtseva GA. The prevalence of traditional risk factors for cardiovascular disease in the Omsk region: data of the ESSE-RF2 study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3815. doi:10.15829/1560-4071-2020-3815. In Russian].
15. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Ершова Е. В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832 [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832. In Russian].
16. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*. 2007;49(1):40–47. doi:10.1161/01.HYP.0000251933.22091.24
17. Всемирная организация здравоохранения. Новый доклад ВОЗ: Европа может обратить вспять динамику ожирения [Электронный ресурс]. ВОЗ; 2023 [дата обращения 15.09.2023]. URL: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/03-05-2022-new-who-report-europe-can-reverse-its-obesity-epidemic>. [World Health Organization. New WHO report: Europe can reverse its obesity “epidemic” [Internet]. WHO; 2023 [cited by 15 September 2023]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/03-05-2022-new-who-report-europe-can-reverse-its-obesity-epidemic>. In Russian].
18. Авксентюк А. В., Богатырев С. Н., Брагина О. М., Виноградова Т. В., Виовода М. И., Гагулин И. В. и др. Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA): в 2 т. Под ред. Ю. П. Никитина. Новосибирск: Гео, 2016. 699 с. [Avksentyuk AV, Bogatyrev SN, Bragina OM, Vinogradova TV, Vioda MI, Gagulin IV et al. Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project): in 2 vol. In Nikitin YuP editor. Novosibirsk: Geo, 2016. 699 p. In Russian].
19. Мустафина С. В., Малутина С. К., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Вобак М., Воевода М. И. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена, по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):14–28. doi:10.14341/OMET2015424-28 [Mustafina VS, Malyutina SK, Rymar OD, Shcherbakova LV, Bobak M, Voevoda MI. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in

Siberia. Obesity and Metabolism. 2015;12(4):14–28. doi:10.14341/OMET2015424-28. In Russian].

20. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева Г. А. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123–130. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123–130. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. In Russian].

21. Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Артамонова Г. В. и др. Частота выявления ожирения в зависимости от различных критериев в популяции среднего возраста городских и сельских жителей Сибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):53–61. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-53-61 [Tsygankova DP, Krivoshapova KE, Maksimov SA, Indukaeva EV, Shapovalova EB, Artamonova GV et al. Obesity prevalence rate, depending on various criteria in the average age population of urban and rural residents of the Siberian region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):53–61. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-53-61. In Russian].

22. Баланова Ю. А., Драпкина О. М., Куценко В. А., Имаева А. Э., Концевая А. В., Максимов С. А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793 [Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Maksimov SA et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793. In Russian].

23. Timpson NJ, Harbord R, Davey Smith G, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk?: Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype. Hypertension. 2009;54(1):84–90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130005

24. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. Arch Intern Med. 2004;164(19):2126–2134. doi:10.1001/archinte.164.19.2126

25. Будник Я. И., Шаршакова Т. М., Попков Д. В., Лях О. Е. Исследование приверженности к лечению в амбулаторных условиях пациентов с артериальной гипертензией. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2014;(4):44–50 [Budnik YaI, Sharshakova TM, Popkov DV, Lyakh OE. Study of adherence to treatment in outpatient clinic in patients with arterial hypertension. Voprosy Organizatsii i Informatizatsii Zdravookhraneniya = Issues of Organization and Informatization of Healthcare. 2014;(4):44–50. In Russian].

26. Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987 [Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987. In Russian].

27. Драпкина О. М., Котова М. Б., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э. и др. Приверженность здоровому образу жизни в России по данным исследования

ЭССЕ-РФ: есть ли «ковидный след»? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3788. doi:10.15829/1728-8800-2023-3788 [Drapkina OM, Kotova MB, Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Adherence to a healthy lifestyle in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3788. doi:10.15829/1728-8800-2023-3788. In Russian].

28. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066

29. Агранович Н. В., Анопоченко А. С., Кнышова С. А., Хрипунова А. А., Классова А. Т., Аревин А. Г. и др. Информированность и комплаентность в выполнении рекомендаций по изменению образа жизни больными артериальной гипертензией, находящимися на амбулаторном лечении. Вестник молодого ученого. 2019;(2):45–49 [Agranovich NV, Anopchenko AS, Knyshova SA, Khripunova AA, Klassova AT, Arevin AG et al. Information and compliance in the implementation of recommendations for changing the healthy lifestyle of patients with arterial hypertension by out-patient treatment. Vestnik Molodogo Uchenogo = Newsletter of a Young Scientist. 2019;(2):45–49. In Russian].

30. Груздева А. А., Харитонов Е. А., Мотылева Е. А., Ильин М. В., Мушников Д. Л. Результаты интегральной оценки потенциала образа жизни больных артериальной гипертензией с разным уровнем результативности лечения. Архив внутренней медицины. 2018;8(6):444–450. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-6-444-450 [Gruzdeva AA, Kharitonova EA, Motyleva EA, Ilyin MV, Mushnikov DL. Results of the integrated assessment of the potential of lifestyle of patients with arterial hypertension with different level of treatment performance. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(6):444–450. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-6-444-450. In Russian].

31. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е., Белова Ю. С., Выгодин В. А., Соколова Я. В. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И проФИлактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. Кардиология. 2007;(5):58–66 [Oganov RG, Pogossova GV, Koltunov IE, Belova YuS, Vygodin VA, Sokolova YV. RELIPH — Regular Treatment and Prevention — the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: results of multicenter study. Part I. Kardiologiya. 2007;5:58–66. In Russian].

32. Андреева Е. А., Агранович Н. В. Эффективность включения занятий «Школы здоровья» в программу комплексной реабилитации пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Здоровье и образование в XXI веке. 2018;20(7):24–28. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-7-24-28 [Andreeva EA, Agranovich NV. The effectiveness of the inclusion training “School of health” in the program of complex rehabilitation of patients with arterial hypertension and metabolic disorders. Zdoroviye i Obrazovaniye v XXI Veke = Health and Education in the XXI Century. 2018;20(7):24–28. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-7-24-28. In Russian].

33. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM et al. 2021 Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144(23):e472–e487. doi:10.1161/CIR.0000000000001031

34. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality

from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA*. 2017;317(9):912–924. doi:10.1001/jama.2017.0947

35. Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д., Тарасов В. И., Баланова Ю. А., Имаева А. Э. и др. Характеристика питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61–66. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66 [Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, Tarasov VI, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61–66. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66. In Russian].

36. Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Тарасов В. И., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А. и др. Городская и сельская модели питания: есть ли различия? Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):77–85. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-77-85 [Karamnova NS, Shalnova SA, Tarasov VI, Balanova YuA, Imaeva AE, Muromtseva GA et al. Urban and rural dietary patterns: are there differences? The results of the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):77–85. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-77-85. In Russian].

37. Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Уровни психосоциальных факторов риска среди лиц молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: гендерный аспект (по данным кросс-секционного эпидемиологического исследования). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):13–18. doi:10.15829/1728-8800-2019-2245 [Akimova EV, Akimov MY, Gakova EI, Kayumova MM, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Psychosocial risk factors among young people of medium urban Siberian city: a gender aspect (according to a cross-sectional epidemiological study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):13–18. doi:10.15829/1728-8800-2019-2245. In Russian].

38. Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В., Панов Д. О. Программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»: жизненное истощение и риск развития артериальной гипертензии у населения в течение 16 лет в России/Сибири. Профилактическая медицина. 2016;19(4):3946. doi:10.17116/profmed201619439-46 [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO. The WHO program «MONICA-psychosocial»: vital exhaustion and the risk of arterial hypertension in the population during 16 years in Russia/Siberia. *Preventive Medicine*. 2016;19(4):3946. doi:10.17116/profmed201619439-46. In Russian].

39. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *Br Med J*. 1999;318(7196):1460–1467. doi:10.1136/bmj.318.7196.1460

40. Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA — PSYCHOSOCIAL»). Артериальная гипертензия. 2013;19(1):27–31. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-1-27-31 [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Effects of stress on risk of arterial hypertension in general male population of 25–64 years old: 14 years of follow up (epidemiological study on the basis of the WHO program «MONICA — PSYCHOSOCIAL»). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(1):27–31. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-1-27-31. In Russian].

41. Новичкова Н. И., Каллистов Д. Ю., Романова Е. А. Нарушения сна и хронический стресс как факторы риска сердечно-сосудистой патологии. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):20–24. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-20-24 [Novichkova NI, Kallistov DYU, Romanova EA. Sleep disorders and

chronic stress as cardiovascular risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(6):20–24. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-20-24. In Russian].

42. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е., Ромасенко Л. В., Деев А. Д., Юферева Ю. М. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011;2:59–66 [Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, Romasenko LV, Deev AD, Yufereva YuM. Depressive symptoms worsen the prognosis of cardiovascular diseases and reduce life expectancy in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2011;2:59–66. In Russian].

43. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Сказин Н. В., Ромасенко Л. В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007;6(1):44–48 [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shalnova SA, Skazin NV, Romasenko LV. Clinical and epidemiological program for studying depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (COORDINATE): results of the therapeutic part of multicenter study. *Serdtshe: Zhurnal dlya Praktikuuyushchikh Vrachey = Heart: a Journal for Practicing Doctors*. 2007;6(1):44–48. In Russian].

Информация об авторах

Исмаилова Мария Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0009-0001-0081-1503, e-mail: mary1998lac@gmail.com;

Афанасьева Алена Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Гарбузова Евгения Витальевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru;

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

Author information

Maria A. Ismailova, Junior Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, RIIPM — Branch IC&G SB RAS, ORCID: 0009-0001-0081-1503, e-mail: mary1998lac@gmail.com;

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

Evgeniia V. Garbuzova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, RIIPM — Branch IC&G SB RAS, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru;

Yulia I. Ragino, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Head, RIIPM — Branch 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



Ретроспективный анализ показателей артериального давления у школьников 10–17 лет г. Магадана за период 2009–2019 гг.

В. О. Карандашева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Научно-исследовательский центр «Арктика»
Дальневосточного отделения Российской академии наук,
Магадан, Россия

Контактная информация:

Карандашева Виктория Олеговна,
ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН,
пр. Карла Маркса, д. 24,
Россия, 685000.
E-mail: Karandasheva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
08.11.23 и принята к печати 05.02.24.

Резюме

Целью исследования явилось изучение распространенности высоких показателей артериального давления (АД) у детей и подростков г. Магадана в возрасте 10–17 лет за 10 лет. **Материалы и методы.** Были сопоставлены результаты обследования 2533 учащихся 10–17 лет, полученных в ходе мониторинга здоровья детей школ г. Магадана в 2009 и 2019 году. Все дети являлись представителями европеоидной расы, уроженцы г. Магадана, без хронических заболеваний в анамнезе. Сравнивали антропометрические показатели и показатели, характеризующие работу сердечно-сосудистой системы за десятилетний период. **Результаты.** С ростом антропометрических показателей наблюдается повышение показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в 2019 году по сравнению с 2009 годом в обеих половозрастных группах: у мальчиков в возрасте 12–13 лет и 17 лет (САД) и в 11–17 лет (ДАД), у девочек в возрасте 11–13 лет и 15 лет (САД) и 11–13 лет и 16 лет (ДАД). Частота выявления высокого нормального АД (≥ 90 -го и < 95 -го перцентилей) во всей возрастной группе у девочек в 2009 году и в 2019 году составила 6,6% и 9,2% соответственно, у мальчиков в 2009 году высокое нормальное АД встречалось чаще, чем у современных детей — 10,2% и 6,9%. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) (АД ≥ 95 -го перцентилей) составила 5,1% и 8,1% у девочек, у мальчиков 8,0% и 10,2% в 2009 и в 2019 году соответственно. **Заключение.** Наблюдается повышение основных антропометрических параметров и показателей САД и ДАД в обеих возрастных группах за последние десять лет. Распространенность АГ (АД ≥ 95 -го перцентилей) составила 5,1% и 8,1% у девочек, у мальчиков 8,0% и 10,2% в 2009 и 2019 году соответственно. Общая динамика частоты АГ среди детей и подростков за десятилетний период характеризовалась значительным ростом.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая система, дети и подростки

Для цитирования: Карандашева В. О. Ретроспективный анализ показателей артериального давления у школьников 10–17 лет г. Магадана за период 2009–2019 гг. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):248–257. doi:10.18705/1607-419X-2024-2374. EDN: MSXMAL

Retrospective analysis of blood pressure indices in 10–17-year-old schoolchildren in the city of Magadan for the period of 2009–2019

V. O. Karandasheva

Scientific Research Center “Arktika” Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

Corresponding author:

Viktoria O. Karandasheva,
Scientific Research Center “Arktika” Far
Eastern Branch of the Russian Academy
of Sciences,
24 Karl Marks str., Magadan,
685000 Russia.
E-mail: Karandasheva@yandex.ru

Received 8 November 2023;
accepted 5 February 2024.

Abstract

Objective. The study assessed the incidence of high blood pressure (BP) cases in 10–17-year-old children and adolescents of Magadan through the 10-year period. **Design and methods.** The author compared the results of the 2009 and 2019 health monitoring surveys which involved 2533 10–17-year-old school children of the city of Magadan. All participants were of Caucasian race, natives of Magadan, without a history of chronic diseases. The data of the assessment of anthropometric and cardiovascular parameters in 2009 and 2019 were compared. **Results.** The author observed a significant increase in systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) in both gender groups with the growth of anthropometric indices from 2009 to 2019: boys at ages 12–13 and 17 (SBP) and at 11–17 years old (DBP); girls at ages 11–13 and 15 (SBP), as well as at 11–13 and 16 years old (DBP). Analysis of the rates of high-normal BP ($\geq 90^{\text{th}}$ and $< 95^{\text{th}}$ percentile), the author found that girls demonstrated high-normal BP in 2009 and 2019 in 6,6% and 8,6% of cases, respectively, while boys showed high-normal BP in 10,2% and 7,3% of cases in 2009 and 2019, respectively. The incidence of high BP ($\geq 95^{\text{th}}$ percentile) was 5,1% and 7,3% in girls; 8,0% and 9,9% of cases in boys in the studied years. **Conclusions.** The study shows a significant increase in basic anthropometric indicators as well as SBP and DBP variables for both age specific groups. The incidence of high BP ($\geq 95^{\text{th}}$ percentile) was 5,1% and 7,3% in girls, and 8,0% and 9,9% in boys, respectively. Overall hypertension trends were registered in children and adolescents with BP rates increasing within ten-year period.

Key words: blood pressure, hypertension, cardiovascular system, children and adolescents

For citation: Karandasheva VO. Retrospective analysis of blood pressure indices in 10–17-year-old schoolchildren in the city of Magadan for the period of 2009–2019. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3):248–257. doi:10.18705/1607-419X-2024-2374. EDN: MCXMAL

Введение

Высокий уровень артериального давления (АД) в подростковом возрасте с высокой степенью вероятности может трансформироваться в артериальную гипертензию (АГ) во взрослом возрасте, поэтому важно обнаружить и установить причину повышения АД в подростковом возрасте. Эта проблема очень актуальна как для клинической медицины,

так и для таких фундаментальных областей знаний, как физиология сердечно-сосудистой системы. АД с возрастом меняется в большую или меньшую сторону, причинами могут служить физические нагрузки или ряд заболеваний [1]. Изменение АД в подростковом возрасте происходит на фоне быстрого увеличения антропометрических параметров и перестройки эндокринной и репродуктивной

систем. Ряд авторов связывают изменения показателей сердечно-сосудистой системы в онтогенезе с периодом полового созревания [2, 3], избыточной массой тела [3–5], этнической принадлежностью [6, 7], генетической предрасположенностью, климатогеографическими зонами, экологическими, психологическими, социальными и гигиеническими факторами внешней среды [7–13]. Показано, что высокие показатели АД в подростковом возрасте с большой вероятностью могут перейти в АГ [14]. Повышенное кровяное давление является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. За последние годы увеличилось число публикаций о распространенности АГ и предгипертензии в России и за рубежом (США, Индия, Китай, Конго, Корея, Монголия, Тайвань и других странах) [4, 15]. И одним из факторов АГ в раннем возрасте являются избыточная масса тела и ожирение [4, 15, 16]. В последние десятилетия эта проблема приобретает масштабные значения, внося вклад в смертность, влияя непосредственно и опосредованно. Среди причин смерти у лиц с ожирением стоят сердечно-сосудистые заболевания [7]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, индекс массы тела тесно ассоциирован с уровнем АД [17–20]. В свою очередь, неправильное питание, низкий уровень физической активности приводят к пандемии ожирения [13]. Таким образом, корректируя ожирение, мы можем влиять на АД. Поэтому приоритетным направлением в исследованиях многих авторов является донозологическая диагностика, контроль АД и антропометрических показателей у детей школьного возраста с целью выявления лиц с повышенным АД, избыточной массой тела и ожирением для принятия превентивных мер для их нормализации [21–23]. В связи с этим представляется актуальным изучение функциональных показателей кардиогемодинамики у уроженцев-европеоидов Северо-Востока России с целью определения адаптивной стратегии формирования функции сердечно-сосудистой системы в процессе онтогенеза.

Цель исследования заключалась в изучении возрастной динамики показателей АД и выявлении распространенности высокого АД у подростков, родившихся и постоянно проживающих в г. Магадана, за период 2009 и 2019 года в возрастном онтогенезе 10–17 лет.

Материалы и методы

Нами проведено сплошное когортное обследование детей и подростков г. Магадана в 2009 и 2019 году. Выборка 2009 года составила 1506 школьников (652 девочки и 854 мальчика), а вы-

борка 2019 года составила 1027 школьников (457 девочек и 570 мальчиков). Все дети являлись представителями европеоидной расы, уроженцами г. Магадана, без хронических заболеваний в анамнезе в возрастном диапазоне 10–17 лет. Возрастные группы формировались в соответствии с точным паспортным возрастом с интервалом в 1 год (± 6 месяцев). ФГБУН «Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук» на заседании комиссии по биоэтике одобрило проводимое исследование (Протокол № 1 от 25.03.2019). От всех участников было получено информированное согласие. Обследование школьников проводилось в медицинских кабинетах школ города с информированного согласия их законных представителей в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2008). У каждого ребенка регистрировали основные антропометрические показатели: длину тела (ДТ, см) (измеряли в положении стоя с помощью напольного вертикального медицинского ростомера) и массу тела (МТ, кг) (измеряли на медицинских электронных напольных весах по общепринятым методам). Регистрировали прямые и расчетные параметры центральной и периферической гемодинамики: систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) (мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин). Показатели кардиогемодинамики определяли в состоянии покоя в положении сидя, опираясь на спинку стула, с расслабленными нескрещенными ногами после десятиминутного отдыха методом объемной компрессионной осциллометрии с использованием комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики (КАП ЦГосм «Глобус», Белгород). Манжета подбиралась в соответствии с окружностью плеча школьника. Размер манжеты соответствовал обхвату руки, равному от 22 до 32 см. Центр резиновой камеры манжеты располагался над плечевой артерией на внутренней поверхности плеча, а нижний край манжеты был на 1–2 см выше локтевого сгиба. Плотность наложения манжеты определялась возможностью проведения одного пальца между манжетой и поверхностью плеча испытуемого. Проводилось три измерения АД с интервалом 3 минуты и вычислялось среднее значение на основании 2-го и 3-го измерений [15]. Оценка индивидуальных показателей АД проводилась с использованием процентильных таблиц. Затем средние значения САД и ДАД сопоставляли с процентилями АД, в зависимости от пола, возраста и процентиля роста ребенка. Нормальное АД определяли, если уровни САД и ДАД были ≥ 10 -го и < 90 -го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста,

пола и роста. Высокое нормальное АД было диагностировано у детей с САД и/или ДАД, у которых определялось ≥ 90 -го и < 95 -го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста или $\geq 120/80$ мм рт. ст. (даже если это значение ≥ 90 -го процентиля, но < 95 -го процентиля) [15]. АД определяли как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, был ≥ 95 -го процентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста [15].

Статистическая обработка материала была выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладной программы STATISTICA v 10 StatSoft. Вычисляли средние значения показателей и их стандартные отклонения при условии нормального распределения ($M \pm SD$). Проверка на нормальность распределения осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Для установления меж-

возрастных и межполовых различий в группах по основным антропометрическим параметрам и показателям АД использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми принимали уровень различий при $p \leq 0,05$, $\leq 0,01$, $\leq 0,001$.

Результаты

В таблице 1 представлены основные антропометрические показатели ДТ и МТ у магаданских мальчиков и девочек за период 2009 и 2019 года. Сравнительный анализ показал, что у подростков обоих полов сохраняется устойчивая тенденция к увеличению основных антропометрических параметров в возрастном диапазоне 11–17 лет. Статистически значимые различия по росту наблюдаются у мальчиков в возрасте 11–17 лет ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$), у девочек — в 13 и 16 лет ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$). Сравнение возрастных показателей МТ выявило, что МТ современных школьников выше, чем у их сверстников в 2009 году, у мальчиков в 11–17 лет

Таблица 1

**АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК г. МАГАДАНА
В 2009 И 2019 ГОДУ ($M \pm SD$)**

Возраст, годы	ДТ, см			МТ, кг		
	2009	2019	p	2009	2019	p
Мальчики						
10	140,79 $\pm$ 6,68	142,08 $\pm$ 7,05		34,40 $\pm$ 7,26	37,44 $\pm$ 9,90	
11	144,73 $\pm$ 7,23	147,53 $\pm$ 7,95	$p \leq 0,05$	37,15 $\pm$ 7,41	41,24 $\pm$ 11,31	$p \leq 0,001$
12	150,65 $\pm$ 8,19	153,42 $\pm$ 9,96	$p \leq 0,05$	40,25 $\pm$ 9,42	43,17 $\pm$ 11,04	$p \leq 0,05$
13	157,77 $\pm$ 8,32	162,14 $\pm$ 8,74	$p \leq 0,001$	46,30 $\pm$ 9,83	51,78 $\pm$ 11,76	$p \leq 0,001$
14	163,86 $\pm$ 9,12	169,19 $\pm$ 7,14	$p \leq 0,001$	50,03 $\pm$ 9,38	56,83 $\pm$ 10,51	$p \leq 0,001$
15	170,80 $\pm$ 9,54	174,47 $\pm$ 6,73	$p \leq 0,001$	57,38 $\pm$ 10,48	63,93 $\pm$ 11,58	$p \leq 0,001$
16	174,40 $\pm$ 8,46	177,68 $\pm$ 7,13	$p \leq 0,001$	60,82 $\pm$ 10,79	65,80 $\pm$ 13,58	$p \leq 0,001$
17	177,22 $\pm$ 6,31	179,30 $\pm$ 7,08	$p \leq 0,001$	65,31 $\pm$ 10,27	71,45 $\pm$ 11,79	$p \leq 0,001$
Девочки						
10	140,88 $\pm$ 6,96	141,17 $\pm$ 8,66		32,64 $\pm$ 5,73	35,38 $\pm$ 10,58	$p \leq 0,05$
11	148,20 $\pm$ 8,32	146,88 $\pm$ 8,58		38,38 $\pm$ 10,77	39,46 $\pm$ 10,49	
12	152,43 $\pm$ 8,08	153,02 $\pm$ 7,80		40,19 $\pm$ 8,41	44,62 $\pm$ 9,69	$p \leq 0,001$
13	158,71 $\pm$ 5,93	161,45 $\pm$ 6,80	$p \leq 0,001$	45,32 $\pm$ 8,36	52,76 $\pm$ 10,91	$p \leq 0,001$
14	161,61 $\pm$ 5,98	161,94 $\pm$ 6,49		48,36 $\pm$ 7,03	54,13 $\pm$ 11,21	$p \leq 0,001$
15	163,19 $\pm$ 6,79	164,32 $\pm$ 6,00		52,40 $\pm$ 8,12	56,65 $\pm$ 10,93	$p \leq 0,001$
16	164,88 $\pm$ 6,95	166,69 $\pm$ 5,48	$p \leq 0,05$	53,99 $\pm$ 7,77	58,47 $\pm$ 6,29	$p \leq 0,001$
17	165,77 $\pm$ 5,70	165,74 $\pm$ 7,07		56,10 $\pm$ 7,42	58,97 $\pm$ 9,78	$p \leq 0,05$

Примечание: ДТ — длина тела; МТ — масса тела; p — t-критерий Стьюдента. Статистически значимым принимали уровень различий при $p \leq 0,05$, $\leq 0,01$, $\leq 0,001$.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК г. МАГАДАНА В 2009 И 2019 ГОДУ (М ± SD)

Возраст, годы	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.			ЧСС, уд/мин		
	2009	2019	p	2009	2019	p	2009	2019	p
Мальчики									
10	99,63 ± 9,04	103,11 ± 12,01		63,18 ± 7,61	63,14 ± 7,23		79,43 ± 9,84	80,08 ± 12,88	
11	102,73 ± 11,69	105,43 ± 11,07		65,25 ± 10,38	71,08 ± 7,88	p ≤ 0,001	76,20 ± 12,50	83,02 ± 12,25	p ≤ 0,001
12	103,04 ± 14,48	107,08 ± 13,37	p ≤ 0,05	64,36 ± 8,60	73,16 ± 9,64	p ≤ 0,001	79,60 ± 11,50	81,81 ± 8,79	p ≤ 0,001
13	107,29 ± 11,99	112,53 ± 14,50	p ≤ 0,05	65,13 ± 9,17	74,83 ± 7,18	p ≤ 0,001	77,17 ± 12,08	82,92 ± 10,14	p ≤ 0,001
14	112,30 ± 10,99	113,61 ± 11,91		67,24 ± 8,85	76,47 ± 9,04	p ≤ 0,001	75,68 ± 12,03	78,42 ± 12,65	p ≤ 0,001
15	116,86 ± 12,47	114,57 ± 12,59		67,54 ± 8,44	79,39 ± 10,19	p ≤ 0,001	75,84 ± 12,85	75,77 ± 14,63	
16	120,73 ± 13,08	120,23 ± 12,94		67,66 ± 9,15	82,99 ± 9,87	p ≤ 0,001	71,09 ± 11,11	72,45 ± 12,30	
17	120,46 ± 13,27	122,84 ± 14,29		70,17 ± 9,86	86,31 ± 7,79	p ≤ 0,001	74,71 ± 12,33	77,30 ± 14,38	p ≤ 0,001
Девочки									
10	99,58 ± 10,93	99,13 ± 17,31		62,50 ± 7,96	63,43 ± 7,19		81,70 ± 13,57	88,11 ± 9,52	p ≤ 0,001
11	98,49 ± 8,51	101,78 ± 15,56	p ≤ 0,001	59,20 ± 6,47	63,83 ± 7,46	p ≤ 0,001	80,61 ± 11,19	82,45 ± 11,00	
12	100,67 ± 10,04	106,05 ± 11,73	p ≤ 0,001	60,43 ± 6,73	65,80 ± 6,82	p ≤ 0,001	78,95 ± 10,70	83,85 ± 9,78	p ≤ 0,001
13	103,85 ± 11,58	110,62 ± 11,45	p ≤ 0,001	61,86 ± 10,76	69,18 ± 7,06	p ≤ 0,001	78,03 ± 13,97	82,06 ± 9,47	p ≤ 0,001
14	109,23 ± 13,10	110,92 ± 9,26		67,11 ± 10,78	68,82 ± 8,42		75,04 ± 13,24	81,50± 10,51	p ≤ 0,001
15	115,12 ± 11,73	112,21 ± 10,32	p ≤ 0,05	69,76 ± 12,22	69,75 ± 7,65		78,28 ± 14,78	74,74± 11,44	p ≤ 0,001
16	112,78 ± 12,37	114,82 ± 9,02		67,63 ± 9,58	71,07 ± 7,24	p ≤ 0,001	73,18 ± 14,38	75,02± 11,10	
17	117,86 ± 9,24	116,58 ± 8,96		72,87 ± 9,97	72,25 ± 8,29		73,93 ± 11,34	76,58± 10,46	p ≤ 0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; р — t-критерий Стьюдента. Статистически значимым принимали уровень различий при $p \leq 0,05$, $\leq 0,01$, $\leq 0,001$.

($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$), у девочек — в 10 лет ($p \leq 0,05$) и в 12–17 лет ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$).

Увеличение основных антропометрических показателей сопровождается увеличением показателей АД. В таблице 2 представлены возрастные показатели САД, ДАД и ЧСС мальчиков и девочек в исследуемом возрастном диапазоне 11–17 лет. С увеличением возраста происходят закономерное снижение ЧСС и повышение АД, независимо от пола и места проживания [24]. Возрастная динамика ЧСС отличается большой лабильностью. У современных мальчиков ЧСС выше в возрасте 11–14 и 17 лет ($p \leq 0,001$), а у девочек в возрасте 10 лет, 12–15 лет и 17 лет ($p \leq 0,001$) по сравнению с их сверстниками в 2009 году. Однако в возрасте 15 лет ЧСС, измеренное в 2019 году, было ниже, чем у школьников в 2009 году, как у мальчиков, так и у девочек (у последних выявлено более выраженное по сравнению с мальчиками урежение ЧСС, $p \leq 0,001$). Показатели САД и ДАД увеличивались с возрастом детей, достигнув наиболее высокого уровня в 17 лет. Значимые различия между исследованиями в 2009 и 2019 году по средневозрастным значениям показателей САД у мальчиков выявлены в 12–13 лет ($p \leq 0,05$), у девочек в 11–13 лет ($p \leq 0,05$). При сравнении возрастных показателей ДАД значимые различия у мальчиков наблюдаются в возрастном промежутке 11–17 лет ($p \leq 0,001$), у девочек — в возрасте 11–13 лет ($p \leq 0,001$) и 16 лет ($p \leq 0,001$).

В таблице 3 представлены изменения средневозрастных показателей АД у мальчиков и девочек за последние 10 лет в абсолютных величинах. Самые высокие приросты САД наблюдались у мальчиков

в возрасте 12–13 лет, приросты ДАД — в возрасте 13–17 лет, что может быть связано с ростовым скачком МТ и ДТ в пубертатном периоде 13–14 лет. У девочек самые высокие приросты САД и ДАД наблюдались в возрасте 12–13 лет, что также указывает на ростовой скачок, который происходит у девочек в возрасте 12–14 лет [25].

В результате проведенного анализа распределения мальчиков по уровню АД в рассматриваемые периоды (рис. 1) в каждой возрастной группе была выявлена определенная доля лиц, имеющих как АГ, так и высокое нормальное АД. АД в пределах нормы регистрировалось у 77,5–95,6% у мальчиков 2009 года и у 61,4–93,7% среди современных мальчиков. Сравнение полученных данных по АД за последние десять лет показало, что у мальчиков, обследованных в 2009 году, чаще встречалось высокое нормальное АД в возрастных группах 11–12 лет ($p \leq 0,001$) и 14–15 лет ($p \leq 0,001$) по сравнению с современными школьниками, обследованными в 2019 году. Среди современных мальчиков в возрасте 10, 13 и 16–17 лет ($p \leq 0,001$) наблюдается увеличение числа детей с высоким нормальным АД (АД ≥ 90 -го и < 95 -го процентиля). АГ (АД ≥ 95 -го процентиля) у современных мальчиков чаще наблюдается в возрастном диапазоне 13–17 лет ($p \leq 0,001$). Распределение девочек по уровню артериального давления в разных возрастных группах за 2009 и 2019 год представлено на рисунке 2.

Обсуждение

Полученные в ходе работы данные подтверждают мнение многих ученых, что у современных

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК г. МАГАДАНА ЗА 10 ЛЕТ
(2009 И 2019 ГОД)**

Возраст, годы	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.		ЧСС, уд/мин	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
10	+3,48	–0,45	–0,04	+0,93	+0,65	+6,41
11	+2,7	+3,29	+5,83	+4,63	+6,82	+1,84
12	+4,04	+5,38	+8,8	+5,37	+2,21	+4,9
13	+5,24	+6,77	+9,7	+7,32	+5,75	+4,03
14	+1,31	+1,69	+9,23	+1,71	+2,74	+6,46
15	–2,29	–2,91	+11,85	–0,01	–0,07	–3,54
16	–0,5	+2,04	+15,33	+3,44	+1,36	+1,84
17	+2,38	–1,28	+14,14	–0,62	+2,59	+2,65

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

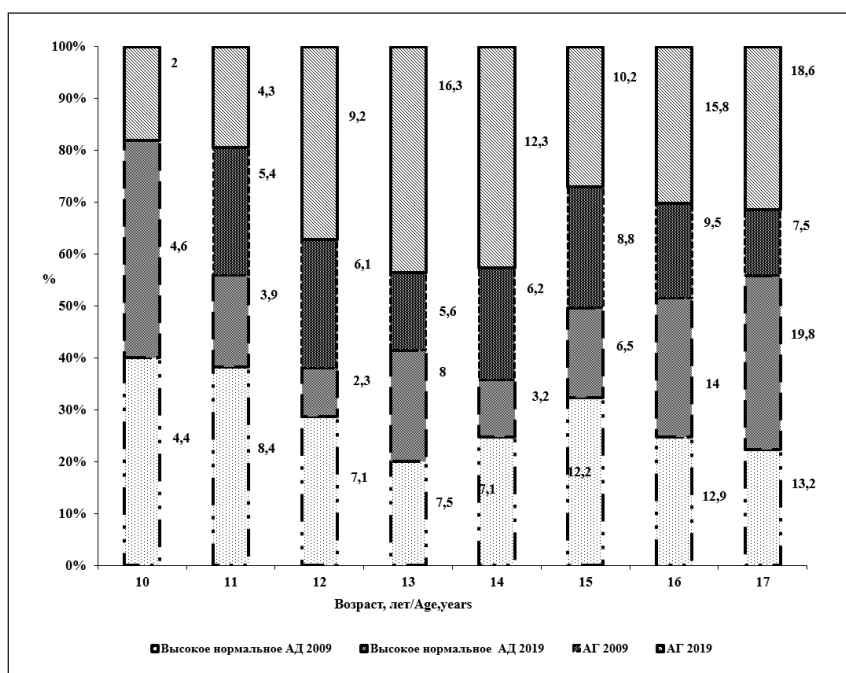


Рисунок 1. Распределение мальчиков в возрастных группах по уровню артериального давления за 2009 и 2019 год, %

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

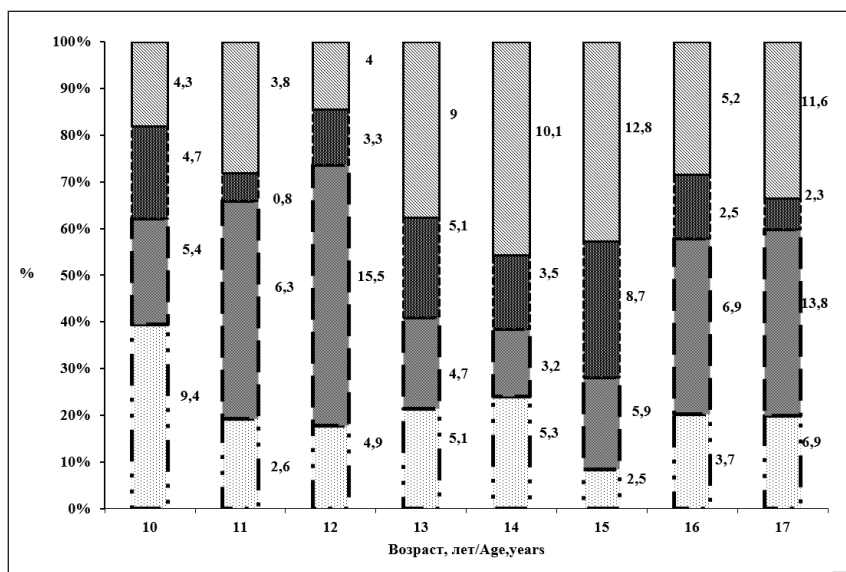


Рисунок 2. Распределение девочек в возрастных группах по уровню артериального давления за 2009 и 2019 год, %

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

детей и подростков наблюдается тенденция к повышению АД. Аналогичное исследование было проведено среди школьников Казахстана, где полученные данные свидетельствовали об увеличении весовых показателей и снижении функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы у детей и подростков за последние 13 лет [13]. Дина-

мика показателей АД у подростков Чувашии за последние 20 лет также показала, что с нарастанием антропометрических параметров происходит увеличение показателей АД. Также отмечалась тенденция к большей распространенности АГ у современных подростков [26]. Проведенные исследования подростков 14–18 лет г. Новосибирска разными

критериями также позволили выявить увеличение распространенности АГ в данном возрасте [14]. Проведенный зарубежными авторами метаанализ показал, что в течение последних двух десятилетий наблюдалась тенденция к увеличению распространенности детской АГ с относительным увеличением показателя с 75 % до 79 % с 2000 по 2015 годы [27]. Проведен систематический обзор оценки распространенности АГ среди детей в возрасте до 18 лет в Индии. В этом обзоре было отмечено, что значительная часть (7 %) детей, посещающих школу, страдают АГ. Распространенность была выше среди городских детей и детей с избыточной массой тела. В этом исследовании подчеркивается, что АГ является проблемой общественного здравоохранения в Индии [28]. Проведенный анализ результатов обследования тайваньских подростков в период с 2009 по 2018 годы показал большое количество детей и подростков с АГ и подчеркнул важность регулярного мониторинга АД для своевременного выявления и лечения АГ у детей и подростков [29]. По данным американских исследований, популяционная распространенность повышенного АД увеличилась с 11,8 % до 14,2 %. У 5,8 % детей была впервые диагностирована АГ, что представляет собой существенное увеличение бремени болезней для системы здравоохранения [30, 31].

Выводы

Таким образом, за прошедшие десять лет произошло увеличение основных антропометрических показателей и повышение САД и ДАД как у мальчиков, так и у девочек. Сравнительный анализ АД у детей и подростков в онтогенезе 10–17 лет показал, что средние значения САД и ДАД у мальчиков выше, чем у девочек. Показано повышение показателей САД и ДАД с 2009 по 2019 годы в обеих возрастных группах: у мальчиков в возрасте 12–13 лет и 17 лет (САД) и в 11–17 лет (ДАД), у девочек в возрасте 11–13 лет и 15 лет (САД) и 11–13 лет и 16 лет (ДАД). При анализе высокого нормального АД (≥ 90 -го и < 95 -го процентиля) частота выявления во всей возрастной группе у девочек в 2009 и 2019 году составила 6,6 % и 8,6 % соответственно, у мальчиков в 2009 году высокое нормальное АД выявлялось чаще, чем у современных детей, — 10,2 % и 7,3 % соответственно. Распространенность АГ (≥ 95 -го процентиля) составила в 2009 и 2019 году 5,1 % и 8,1 % у девочек, у мальчиков — 8,0 % и 10,2 % соответственно. В целом динамика частоты АГ среди детей и подростков за последние десять лет характеризуется значительным ростом. Поэтому раннее выявление повышенного АД в подростковом возрасте дает возможность для проведения

профилактических мероприятий на популяционном и семейном уровнях. Дети и подростки, которые по показателям АД попадают в группы «высокая норма» и тем более «артериальная гипертензия», должны находиться под наблюдением школьного медицинского работника. Учитывая распространенность АГ, избыточной МТ и ожирения у детей и подростков, необходимо пересмотреть и усилить контроль к ежегодному профилактическому мониторингу в учебных заведениях с целью выявления и дальнейшего наблюдения школьников, находящихся в группе риска. Нужно отметить, что за последнее время чаще отмечается взаимосвязь между показателями сердечно-сосудистой системы и природно-климатическими условиями, и это приводит к необходимости разработки центильных таблиц АД для российских регионов с учетом региональных особенностей и включение их в официальные национальные и региональные рекомендации по диагностике АГ.

Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека северного типа на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (регистрационный номер АААА-А21-121010690002-2). / The work was carried out with the support of budget funding from the Scientific Research Center “Arktika” Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the topic “Study of intersystem and intrasystem reaction mechanisms in the formation of functional adaptive reserves of the human body of the “Northern type” at different stages of ontogenesis of persons living in uncomfortable and extreme conditions with the determination of integral informative indices health” (registration number АААА-А21-121010690002-2).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Елецкая К. А., Намазова-Баранова Л. С., Кайтукова Е. В., Макарова С. Г., Филимонова И. К. Связь массы тела и артериального давления у детей в возрасте 11 и 15 лет: ретроспективное одномоментное исследование. Педиатрическая фармакология. 2019;16(4):211–215. doi:10.15690/pf.v16i4.2050 [Eletskaia KA, Namazova-Baranova LS, Kaytukova EV, Makarova SG, Filimonova IK. The correlation between body weight and arterial blood pressure in 11 and 15 years old children: retrospective cross-sectional study. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2019;16(4):211–215. doi:10.15690/pf.v16i4.2050. In Russian].
2. Стародубов В. И., Мельников А. А., Руднев С. Г. О половом диморфизме роста-весовых показателей и состава тела российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет: результаты массового популяционного скрининга. Вестник Российской академии наук. 2017;72(2):134–142 [Starodubov VI, Mel'nikov AA, Rudnev SG. On sexual dimorphism of height-weight indicators and body composition of Russian children and adolescents aged 5–18 years: results of mass population screening. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2017;72(2):134–142. In Russian].
3. Zanoncio VV, Pessoa MC, Pereira PF, Longo GZ. Neck circumference, cardiometabolic risk, and Framingham risk score: population-based study. *Rev Nutr*. 2017;30:771–781.
4. Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н. Распространенность артериальной гипертензии у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Профилактическая и клиническая медицина. 2020;2(75):64–69 [Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of hypertension in school-age children with overweight and obesity. *Profilakticheskaya i Klinicheskaya Medicina = Preventive and Clinical Medicine*. 2020;2(75):64–69. In Russian].
5. Premanath M, Basavanagowdappa H, Mahesh M, Suresh Babu M. Forum for injection technique and therapy expert recommendations, India: the indian recommendations for best practice in insulin injection technique 2017. *Indian J Endocr Metab*. 2017;21(4):308–315.
6. Вологодина И. О., Долгих В. В., Баирова Т. А., Бимбаев А. Б. Сравнительная характеристика региональных особенностей среднего значения систолического и диастолического артериального давления в возрастном и этнопововом аспекте. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013;4(92):13–17 [Vologdina IO, Dolgikh VV, Bairova TA, Bimbayev AB. Comparative characteristics of regional features of average values of systolic and diastolic blood pressure in age and ethnossexual aspect. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;4(92):13–17. In Russian].
7. Софронова С. И., Романова А. Н., Кириллина М. П., Николаев В. М. Оценка избыточной массы тела и ожирения у коренного населения на севере Якутии в зависимости от этнической принадлежности. Якутский медицинский журнал. 2019;2(66):76–78. doi:10.25789/YMJ.2019.66.23 [Sofronova SI, Romanova AN, Kirillina MP, Nikolaev VM. Ethnicity-dependent evaluation of excessive body mass and obesity in the native population of northern Yakutia. *Yakutskij Medicinskij Zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2019;2(66):76–78. doi:10.25789/YMJ.2019.66.23. In Russian].
8. Баранов А. А., Кучма В. Р., Сухарева Л. М. Состояние здоровья современных детей и подростков и роль медико-социальных факторов в его формировании. Вестник РАМН. 2009;5:6–11 [Baranov AA, Kuchma VR, Sukhareva LM. Health state of present-day kids and adolescents and the role of medical and social factors in its formation. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;5:6–11. In Russian].
9. Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н. Распространенность повышенного артериального давления у школьников Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов аппаратно-программного комплекса диспансерного осмотра. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):193–205. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-193-205 [Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of high blood pressure among school-aged children in St Petersburg based on the electronic database of the regular preventive medical examination. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):193–205. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-193-205. In Russian].
10. Бобошко И. Е., Жданова Л. А. Характеристика конституциональных особенностей системной деятельности организма подростков 15–17 лет. Лечение и профилактика. 2019;9(1):44–53 [Boboshko IE, Zhdanova LA. Characteristics of the constitutional features of the systemic activity of the body of adolescents aged 15–17 years. *Lechenie i Profilaktika = Treatment and Prevention*. 2019;9(1):44–53. In Russian].
11. Година Е. З., Гундэгмаа Л., Пермякова Е. Ю. Сравнительный анализ тотальных размеров тела и функциональных характеристик сельских и городских детей и подростков Монголии. Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология. 2019;1:35–48. doi:10.32521/2074-8132.2019.1.035-048 [Godina EZ, Gundegmaa L, Permiakova EY. Comparative analysis of total body parameters and functional characteristics of Mongolian rural and urban children and adolescents. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya = Bulletin of Moscow University. Series XXIII. Anthropology*. 2019;1:35–48. doi:10.32521/2074-8132.2019.1.035-048. In Russian].
12. Худойбердиева Т. А., Абдураим Ш., Акбарова Г. Х., Хашимова З. М. Факторы риска и особенности течения адаптационных процессов у детей младшего школьного возраста. Re-Health Journal. 2019;3:30–41 [Khudoiberdieva TA, Abduraim Sh, Akbarova GH, Hashimova ZM. Risk factors and features of the course of adaptation processes in children of primary school age. *Re-Health Journal*. 2019;3:30–41. In Russian].
13. Мукатаева Ж. М., Кабиева С. Ж., Динмухамедова А. С., Айзман Р. И. Основные тенденции морфофункционального развития казахских школьников за последние 13 лет. Science for Education Today. 2020;3:211–230. doi:10.15293/2658-6762.2003.12 [Mukataeva ZM, Kabieva SZ, Dinmukhamedova AS, Aizman RI. The main trends of morphofunctional development of Kazakh schoolchildren over the past 13 years. *Science for Education Today*. 2020;3:211–230. doi:10.15293/2658-6762.2003.12. In Russian].
14. Денисова Д. В., Щербакоева Л. В. Распространенность и многолетние тренды артериальной гипертензии у подростков 14–18 лет г. Новосибирска (1989–2019) в свете новых международных руководств по оценке артериального давления в подростковом возрасте. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):518–531. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-518-531 [Denisova DV, Shcherbakova LV. Prevalence and long-term trends of arterial hypertension in adolescents aged 14–18 years in Novosibirsk (1989–2019) according to the new international guidelines for management of high blood pressure in adolescence. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(5):518–531. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-518-531. In Russian].
15. Клинические рекомендации Ассоциации детских кардиологов России. Артериальная гипертензия у детей и подростков. 2021. 142 с. URL: <https://cardio-rus.ru/local/api/download/?id=952368bea662dcd616962e9839817dba> [Clinical recommendations of the Association of pediatric cardiologists of Russia. *Arterial hypertension in children and adolescents*, 2021.

142 p. Available from: <https://cardio-rus.ru/local/api/download/?id=952368bea662dcd16962e9839817dba>. In Russian].

16. Лир Д. Н., Козлов А. И., Вершубская Г. Г., Пермякова Е. Ю., Отавина М. Л. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7–17 лет Северо-Запада РФ и Приуралья. Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология. 2018;3:55–60. doi:10.32521/2074-8132.2018.3.055-060 [Lear DN, Kozlov AI, Vershubskaya GG, Permyakova EYu, Otavina ML. Overweight and obesity in children aged 7–17 years in the North-West of the Russian Federation and the Urals. Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya = Bulletin of Moscow University. Series XXIII. Anthropology. 2018;3:55–60. doi:10.32521/2074-8132.2018.3.055-060]. In Russian].

17. Новиков С. Ю., Шестопалов А. В., Шумилов П. В., Морено И. Г., Неудачин Е. В. Сравнительный анализ липидного и углеводного обмена у подростков с артериальной гипертензией и ожирением. Вопросы детской диетологии (Педиатрическое питание). 2019;17(3):18–27. doi:10.20953/1727-5784-2019-3-18-27 [Novikov SYu, Shestopalov AV, Shumilov PV, Moreno IG, Neudakhin EV. Comparative analysis of lipid and carbohydrate metabolism in adolescents with arterial hypertension and obesity. Voprosy Detskoj Dietologii (Pediatricheskoe Pitanie) = Issues of Children's Dietology (Pediatric Nutrition). 2019;17(3):18–27. doi:10.20953/1727-5784-2019-3-18-27. In Russian].

18. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll A. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2017;140(3):e20171904. doi:10.1542/peds.2017-3035

19. Zhao Y, Wang L, Xue B, Wang Y. Associations between general and central obesity and hypertension among children: the childhood obesity study in China mega-cities. Sci Rep. 2017;7(1):16895. doi:10.1038/s41598-017-16819-y

20. Bigazzi R, Zagato L, Lanzani C, Fontana S, Messaggio E. Hypertension in high school students: genetic and environmental factors: the HYGEF study. Hypertension. 2020;75(1):71–78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13818

21. Скачкова М. А., Абубакирова А. В., Федосова И. Ю., Иванова Л. В. Скрининговые методы ранней диагностики отклонений сердечно-сосудистой системы у детей и подростков Оренбургского региона. Оренбургский медицинский вестник. 2017;4(20):36–44 [Skachkova MA, Abubakirova AV, Fedosova IYu, Ivanova LV. Screening methods of early diagnosis of cardiovascular system abnormalities in children and adolescents of the Orenburg region. Orenburgskij Medicinskij Vestnik = Orenburg Medical Bulletin. 2017;4(20):36–44. In Russian].

22. Александров А. А., Розанов В. Б., Пугоева Х. С. Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;4(17):12–18. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-12-18 [Aleksandrov AA, Rozanov VB, Pugoeva KhS. Predictive significance of raised blood pressure in children and adolescents (32-year prospective follow-up). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):12–18. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-12-18. In Russian].

23. Фадеева А. Ю. Динамика показателей вариабельности ритма сердца школьников 15–16 лет в процессе учебного года. Проблемы совершенствования физической культуры, спорта и олимпизма. 2021;141–148 [Fadeeva AYU. Dynamics of heart rate variability indicators for schoolchildren aged 15–16 in the course of the school year. Problemy Sovershenstvovaniya Fizicheskoy Kul'tury, Sporta i Olimpizma = Problems of Improving Physical Culture, Sports and Olympism. 2021;141–148. In Russian].

24. Большев А. С. Частота сердечных сокращений. Физиолого-педагогические аспекты: учеб. пособие. Под ред.

А. С. Большева, Д. Г. Сидорова, С. А. Овчинникова. Нижегород. гос. архитектур.-строит. ун-т: Н. Новгород: ННГАСУ. 2017. 76 с. [Bolshev AS. Heart rate. Physiological and pedagogical aspects: textbook. Ed. by Bolshev AS, Sidorov DG, Ovchinnikov SA. Nizhegorsk State Architecture-Builds University: N. Novgorod: NNGASU. 2017. 76 p. In Russian].

25. Гречкина Л. И., Карандашева В. О. Характеристика показателей физического развития подростков — уроженцев Магадана. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013;3:91–94 [Grechkina LI, Karandasheva VO. Characteristics for the physical development indices demonstrated by adolescents born in Magadan. Sibirskii Meditsinskii Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2013;3:91–94. In Russian].

26. Бушуева Э. В., Герасимова Л. И., Дианова Т. И., Иванова О. Н., Смирнова Е. И., Зольников З. И. Динамика показателей артериального давления у детей и подростков за два десятилетия (1999–2022). Современные проблемы науки и образования. 2022;6(1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32252> [Bushueva EV, Gerasimova LI, Dianova TI, Ivanova ON, Smirnova EI, Zolnikov ZI. The dynamics of blood pressure in children and adolescents over two decades (1999–2022). Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2022;6(1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32252>. In Russian].

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

28. Meena J, Singh M, Agarwal A, Chauhan A, Jaiswal N. Prevalence of hypertension among children and adolescents in India: a systematic review and meta-analysis. Indian J Pediatr. 2021;88(11):1107–1114. doi:10.1007/s12098-021-03686-9

29. Chien SJ, Li LC, Kuo HC, Tain YL, Hsu CN, Chien SJ. Guideline-adherent hypertension in children and adolescents: a multi-institutional database analysis from Taiwan. J Clin Med. 2023;12(13):4367. doi:10.3390/jcm12134367

30. Sharma AK, Metzger DL, Rodd CJ. Prevalence and severity of high blood pressure among children based on the 2017 American Academy of pediatrics guidelines. JAMA Pediatr. 2018;172(6):557–565. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0223

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

Информация об авторе

Карандашева Виктория Олеговна — младший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН, ORCID: 0000-0001-5367-6600, e-mail: Karandasheva@yandex.ru.

Author information

Victoria O. Karandasheva, Junior Researcher, Laboratory for Physiology of Extreme States of the Scientific Research Center “Arktika” Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5367-6600, e-mail: Karandasheva@yandex.ru.

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



Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза

В. Д. Закиев¹, Т. В. Мартынюк^{2, 3},
Ю. В. Котовская¹, Д. А. Петренко⁴,
А. А. Ведерников⁵, С. В. Коркач-Романов⁶

¹ Обособленное структурное подразделение
«Российский геронтологический научно-клинический
центр» Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Российский научный центр хирургии
имени академика Б. В. Петровского» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

⁶ Общество с ограниченной ответственностью «ЛАБМГМУ»,
Москва, Россия

Контактная информация:

Закиев Вадим Дмитриевич,
ОСП «Российский геронтологический
научно-клинический центр» ФГАОУ
ВО «Российский национальный иссле-
довательский медицинский универ-
ситет им. Н. И. Пирогова» Минздрава
России, ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: zakiev739@gmail.com

Статья поступила в редакцию
22.01.24 и принята к печати 29.02.24.

Резюме

Целью данного исследования была оценка особенностей лечения, госпитализаций и трудоспособности, а также демографическая и клиническая характеристика пациентов с впервые диагностированной ЛАГ как до, так и после верификации диагноза в условиях реальной клинической практики в России. **Материалы и методы.** Было выполнено продольное проспективное наблюдательное исследование с ретроспективной частью. В исследование включались взрослые пациенты после верификации диагноза

ЛАГ с помощью катетеризации правых отделов сердца. Данные собирались на основе опроса пациентов и медицинской документации в момент включения в исследование и каждые 3 месяца. До включения в исследование данные собирались ретроспективно. Общий период наблюдения каждого пациента составил 12 месяцев до верификации диагноза и 12 месяцев после нее. **Результаты.** В исследование было включено 33 пациента с впервые диагностированной ЛАГ. Большинство пациентов имели II (45,5%) или III (36,4%) функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения. В период наблюдения 2 пациента умерло по причине прогрессирования ЛАГ, 1 пациент — из-за осложнений COVID-19, еще с одним пациентом был потерян контакт. До верификации диагноза ЛАГ 12,1% пациентов не работали вследствие симптомов ЛАГ, после верификации диагноза доля неработающих пациентов увеличилась. Наиболее назначаемыми лекарствами до верификации ЛАГ были диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 9% пациентов принимали силденафил. Большинство пациентов (64%) принимали монотерапию в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии, однако 34% пациентов столкнулись с эскалацией терапии в течение 12 месяцев после верификации диагноза. В течение 12 месяцев после верификации ЛАГ и назначения специфической терапии отмечается уменьшение количества госпитализаций ($p < 0,05$). **Заключение.** В настоящем исследовании было продемонстрировано снижение количества госпитализаций после верификации ЛАГ и назначения специфической терапии, что подтверждает эффективность различных схем специфической терапии ЛАГ в реальной клинической практике в России. Кроме этого, в исследовании был выявлен ряд проблем, связанных с ЛАГ (преобладание стартовой монотерапии, низкий охват вакцинацией, проблемы с лекарственным обеспечением и другое), решение которых позволит улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, трудоспособность, госпитализации, схемы лечения, ЛАГ-специфическая терапия

Для цитирования: Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Котовская Ю. В., Петренко Д. А., Ведерников А. А., Коркач-Романов С. В. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(3):258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404. EDN: OCPGCL

Features of treatment, hospitalization and working ability of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension before and after diagnosis verification

V. D. Zakiev¹, T. V. Martynyuk^{2, 3},
Y. V. Kotovskaya¹, D. A. Petrenko⁴,
A. A. Vedernikov⁵, S. V. Korkach-Romanov⁶

¹ Russian Gerontological Research and Clinical Center,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

² Chazov National Medical Research Center for Cardiology,
Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

⁴ Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery,
Moscow, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

⁶ LABMGMU LLC, Moscow, Russia

Corresponding author:

Vadim D. Zakiev,
Russian Gerontological Research
and Clinical Center, Pirogov Russian
National Research Medical University,
16 1st Leonova str., Moscow,
129226 Russia.
E-mail: zakiev739@gmail.com

Received 22 January 2024;
accepted 29 February 2024.

Abstract

Objective. The aim of the study is to examine treatment patterns, hospitalizations, work disability and describe demographic and clinical characteristics of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) before and after diagnosis verification in real clinical practice in Russia. **Design and methods.** Longitudinal prospective observational study with a retrospective part was conducted. Adult patients were included after PAH verification based on right heart catheterization. The data was received via patients interviewing and medical documentation analysis at enrollment and every 3 months. The retrospective design was used to collect information before enrollment. **Results.** Thirty-three patients with newly diagnosed PAH were enrolled in the study. Most patients had II (45,5 %) or III (36,4 %) WHO functional class. During follow-up period 2 patients died because of PAH complications, 1 patient died due to COVID-19 complications, and 1 patient was lost for follow-up. Before PAH verification 12,1 % of all patients did not work due to PAH symptoms while after verification of the diagnosis this proportion doubled. Diuretics and mineralocorticoid-receptor antagonists were the most frequently used drugs before PAH diagnosis confirmation, 9 % of patients took sildenafil. Most patients (64 %) received monotherapy as initial PAH-specific treatment, in 34 % of all patients treatment was escalated within 12 months after PAH verification. The number of hospitalizations significantly decreased after PAH verification and specific therapy prescription ($p < 0,05$). **Conclusions.** This study demonstrated a decrease in the number of hospitalizations after PAH verification, which may confirm the effectiveness of various regimens of PAH-specific therapy in real clinical practice in Russia. In addition, the study identified a number of problems associated with PAH (predominance of initial monotherapy, low vaccination coverage, problems with drug provision, etc.) The solution of these problems may improve the outcomes.

Key words: pulmonary arterial hypertension, work disability, hospitalizations, treatment patterns, PAH-specific therapy

For citation: Zakiev VD, Martynyuk TV, Kotovskaya YV, Petrenko DA, Vedernikov AA, Korkach-Romanov SV. Features of treatment, hospitalization and working ability of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension before and after diagnosis verification. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404. EDN: OCPCGL

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это редкое неизлечимое заболевание, характеризующееся повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, в конечном итоге приводящее к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1]. Заболеваемость и распространенность ЛАГ варьирует от 1,5 до 32 и от 12,4 до 268 случаев на 1 миллион человек соответственно [2]. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) является золотым стандартом диагностики ЛАГ, согласно которой ЛАГ относится к прекапиллярной форме легочной гипертензии. Кроме этого, для диагностики ЛАГ используются и другие методы: анализ крови, электрокардиография, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клеткой, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких и прочие [1].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии, главной целью лечения ЛАГ является достижение статуса низкого риска смертности в течение 1 года ($< 5\%$) [1]. Для достижения этой цели пациенты с ЛАГ должны постоянно принимать дорогостоящую ЛАГ-специфическую терапию. В России

по показанию «лечение пациентов с ЛАГ» в настоящее время зарегистрированы силденафил, тадалафил, мацитентан, бозентан, амбризентан, илопрост, риоцигуат, селексилаг [3]. Кроме этого, пациентам с положительной вазореактивной пробой рекомендуются антагонисты кальция. В качестве вспомогательной терапии могут использоваться диуретики, антиагреганты и антикоагулянты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ивабрадин и другие лекарственные средства [1].

Симптомы ЛАГ неспецифичны и часто пересекаются с симптомами других заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или заболевания левых отделов сердца [1, 4]. Неспецифичность симптомов затрудняет диагностику и приводит к значительной временной задержке в верификации диагноза ЛАГ. Согласно регистру NIH, медианное время от появления симптомов до подтверждения диагноза было 24 месяца. Спустя почти 20 лет это время составило 27 месяцев и 33 месяца, согласно данным французского реестра и реестра REVEAL соответственно [5–7]. Кроме того, некоторым пациентам может быть поставлен другой диагноз до верификации ЛАГ. Например, в исследовании DELAY у пациентов было в среднем два альтернативных диагноза до того: диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС, при

этом 33 % пациентов получали лечение от бронхиальной астмы [8].

Таким образом, задержка в верификации диагноза ЛАГ приводит к назначению нерациональной терапии и необоснованным госпитализациям пациентов. Это ухудшает прогноз пациентов, увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и стоимость лечения. Для повышения качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с хроническими заболеваниями, проводятся выборочные обсервационные исследования с целью получения углубленной информации о социально-демографических характеристиках пациентов, оказываемой им медицинской помощи и эффективности фармакотерапии, а также с целью изучения пути пациента от появления симптомов до постановки диагноза и после него. Несмотря на вышесказанное, в России и других странах существует дефицит данных по этим аспектам ЛАГ.

Цель исследования — изучить особенности лечения больных ЛАГ, госпитализаций, нетрудоспособности, а также описать демографические и клинические характеристики пациентов с впервые выявленной ЛАГ до и после верификации диагноза и назначения специфического лечения в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы

На базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России было проведено продольное проспективное наблюдательное исследование с ретроспективной частью (рис. 1). В исследование

включались пациенты старше 18 лет с впервые выявленной ЛАГ, установленной в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и полной гемодинамической оценкой с помощью КПОС. Критериями невключения были возраст моложе 18 лет, легочная гипертензия другой установленной этиологии (группа II–V согласно клинической классификации легочной гипертензии), невозможность проведения КПОС для верификации диагноза. Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2019 года до сентября 2020 года.

Точкой отсчета (0 месяцев, индекс) считалась госпитализация, в рамках которой был подтвержден диагноз ЛАГ с помощью КПОС и была назначена ЛАГ-специфическая терапия. На основе опроса пациентов и данных медицинской документации заполнялась специально разработанная форма для ретроспективной оценки данных о госпитализациях, амбулаторных визитах, лабораторном и инструментальном обследовании, приеме лекарственных средств, нетрудоспособности и другом за 12 месяцев до верификации диагноза с помощью КПОС. Для некоторых включенных пациентов заполнение этой формы осуществлялось в течение госпитализации, когда диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС, для остальных — в течение 12 месяцев после верификации ЛАГ. После включения в исследование подобная форма заполнялась каждые 3 месяца до достижения 12 месяцев после верификации диагноза. Таким образом, у части пациентов данные собирались ретроспективно (до включения в исследование), у остальных — проспективно, при этом общий период наблюдения каждого пациента составил 12 месяцев до верификации диагноза и 12 месяцев после него.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам

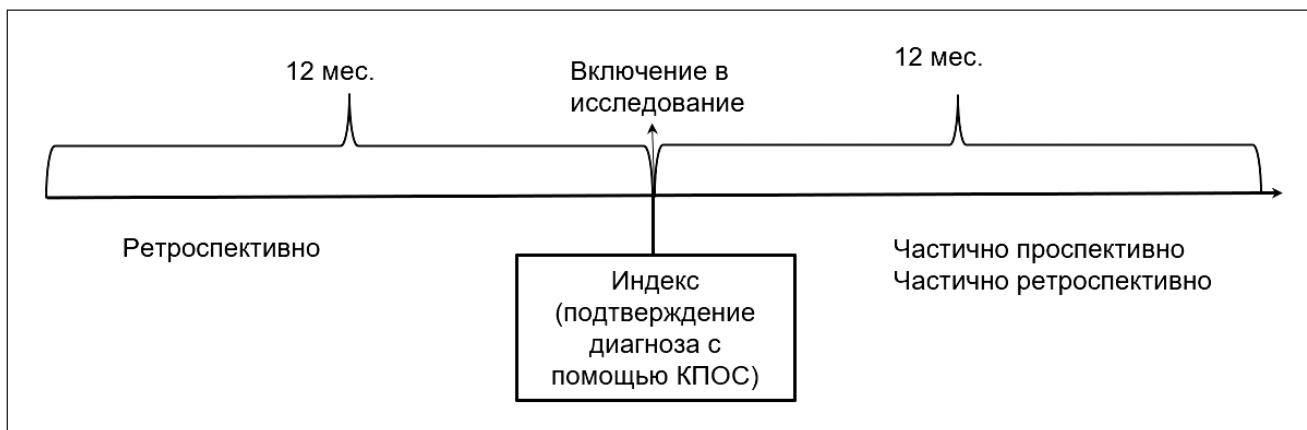


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечание: КПОС — катетеризация правых отделов сердца.

человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол номер 248). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 13.0 (StatSoft, США). Количественные данные описывались медианой, минимальным и максимальным значением; качественные, порядковые и номинальные данные — абсолютной и относительной частотой. Все параметры не подчинялись закону нормального распределения. В исследовании использовались непараметрические критерии ввиду малочисленности исследуемых групп — критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения качественных, порядковых и номинальных данных был использован критерий Хи-квадрат, при его неприменимости (в связи с небольшим количеством наблюдений в ячейках) — точный критерий Фишера.

Результаты

Демографические и клинические характеристики пациентов

Всего в исследование было включено 33 пациента с впервые верифицированным диагнозом ЛАГ согласно критериям включения (общая группа), из которых 14 пациентов было включено в исследование в момент верификации диагноза (группа 1), остальные были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза (группа 2). Кроме этого, все пациенты были разделены на группы по функциональному классу (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на момент верификации диагноза: более сохранные — с исходным I–II ФК, и более тяжелые — с исходным III–IV ФК.

Медиана возраста пациентов составила 40 лет с существенным преобладанием женского пола. Идиопатическая ЛАГ была наиболее распространенной формой заболевания во всех группах. На момент верификации диагноза у большинства пациентов был II или III ФК по классификации ВОЗ. Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 1. Между группами 1 и 2, а также группами по ФК статистически значимых различий в демографических показателях не выявлено ($p > 0,05$, точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни).

В период наблюдения умерло 3 пациента, из которых 2 пациента умерло вследствие прогрессирования ЛАГ (1 пациент с идиопатической ЛАГ

и 1 пациент с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией), 1 пациент с идиопатической ЛАГ — вследствие осложнений COVID-19 (табл. 2). Кроме этого, 1 пациент не выходил на связь в период наблюдения. Таким образом, общая летальность за 12 месяцев с момента верификации диагноза составила 9% ($N = 3$). Все умершие пациенты имели исходно IV ФК по классификации ВОЗ, все пациенты в группе I–II ФК остались живы в течение 12 месяцев после верификации диагноза (1 пациент не выходил на связь), однако различие между группами по ФК статистически не значимо ($p > 0,05$, точный критерий Фишера). Статистически значимых различий между группой 1 и группой 2 также не было ($p > 0,05$, точный критерий Фишера).

В связи с отсутствием статистически значимых различий между группами 1 и 2 в демографических показателях, структуре диагноза ЛАГ, а также летальности и выживаемости эти выборки были объединены. В дальнейшем в статье представлены объединенные данные.

Трудоспособность

В таблице 3 представлены данные трудоспособности пациентов с ЛАГ. 15 (45,5%) пациентов не работали до верификации диагноза, но только 4 (12,1%) из них не работали из-за симптомов ЛАГ (все относились к подгруппе с исходным III–IV ФК). После верификации диагноза доля работающих пациентов уменьшилась до 33,3% ($N = 11$), что в первую очередь связано с двукратным снижением количества работающих пациентов в подгруппе с исходным III–IV ФК, при этом один из работающих ранее пациентов умер в период наблюдения из-за прогрессирования ЛАГ. ЛАГ являлась причиной временной нетрудоспособности хотя бы один раз за 12 месяцев до верификации диагноза у 31 (94,4%) пациента, после верификации диагноза — у 21 (63,6%) пациента. Медиана [Min; Max] длительности временной нетрудоспособности составила 55 [0; 214] и 21 [0; 81] день до и после верификации диагноза соответственно.

Госпитализации, связанные с ЛАГ

В течение 12 месяцев до верификации ЛАГ пациентам требовалось несколько госпитализаций для подтверждения диагноза ЛАГ с помощью КПОС и назначения ЛАГ-специфической терапии, медиана числа госпитализаций [Min, Max] была 2 [1; 5]. После верификации диагноза количество госпитализаций уменьшилось ($p < 0,05$), медиана [Min, Max] составила 1 [0; 3]. Различий по количеству госпитализаций в группах по исходному ФК не наблюдалось как до, так и после верификации диа-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

Показатель	Все пациенты (N = 33)	Группа 1 (N = 14)	Группа 2 (N = 19)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Пол					
Женский, n	28 (84,8 %)	13 (92,9 %)	15 (78,9 %)	10 (71,4 %)	18 (94,7 %)
Мужской, n	5 (15,2 %)	1 (7,1 %)	4 (21,1 %)	4 (28,6 %)	1 (5,3 %)
Возраст					
Медиана, годы	40	37	42	35,5	52
Min, годы	21,00	21,00	22,00	21,00	22,00
Max, годы	72,00	72,00	69,00	68,00	72,00
Этиология ЛАГ					
Ассоциированная с ВИЧ, n	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)
Ассоциированная с портальной гипертензией, n	3 (9,1 %)	1 (7,1 %)	2 (10,5 %)	2 (14,3 %)	1 (5,3 %)
Ассоциированная с системной склеродермией, n	2 (6,1 %)	0 (0,0 %)	2 (10,5 %)	1 (7,1 %)	1 (5,3 %)
Идиопатическая, n	27 (81,8 %)	13 (92,9 %)	14 (73,7 %)	11 (78,6 %)	16 (84,2 %)
ФК по классификации ВОЗ					
I, n	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	1 (7,1 %)	N/A
II, n	13 (39,4 %)	5 (35,7 %)	8 (42,1 %)	13 (92,9 %)	N/A
III, n	15 (45,5 %)	6 (42,9 %)	9 (47,4 %)	N/A	15 (78,9 %)
IV, n	4 (12,1 %)	3 (21,4 %)	1 (5,3 %)	N/A	4 (21,1 %)

Примечание: Группа 1 — пациенты были включены в исследование в момент верификации диагноза; Группа 2 — пациенты были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза; ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения. Данные представлены в N (%), кроме возраста, который представлен как медиана. Между группами 1 и 2, а также подгруппами по функциональному классу нет статистически значимых различий ($p > 0,05$); N/A, not applicable — не применимо.

гноза ЛАГ ($p > 0,05$). До верификации диагноза отмечается большая общая продолжительность госпитализаций (медиана [Min, Max] общего количества дней госпитализацией — 24 [5; 58]), при этом различий в подгруппах по ФК не было ($p > 0,05$). После постановки диагноза отмечается снижение общего количества дней госпитализаций в более чем 2,5 раза, однако различия до и после верификации диагноза статистически незначимы ($p > 0,05$). Однако медиана [Min, Max] средней продолжительности госпитализации составила 11 [5; 29] дней до верификации и значимо уменьшалась после верификации диагноза (медиана [Min, Max] 9 [0; 42] дней, $p < 0,05$). Значимых различий в группах по ФК как до, так и после постановки диагноза ЛАГ не наблюдалось.

Анализ терапии

На рисунке 2 представлена терапия, принимаемая пациентами за 12 месяцев до верификации диагноза и в течение 12 месяцев. Учитывался сам факт приема терапии без учета продолжительности, отмены и замены препарата. Наиболее назначаемыми препаратами до верификации диагноза были диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые назначались 13 (39,4%) и 12 (36,4%) пациентам соответственно. После постановки диагноза частота назначения этих препаратов увеличилась до 57,6% (N = 19) для диуретиков и более 72,7% (N = 24) для антагонистов минералокортикоидных рецепторов. После постановки диагноза также существенно увеличилась частота назначений варфарина и антиагрегантов. Прямые ораль-

Таблица 2

ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	Все пациенты (N = 33)	Группа 1 (N = 14)	Группа 2 (N = 19)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Выжившие в период наблюдения, n	29 (88 %)	11 (79 %)	18 (95 %)	13 (93 %)	16 (84 %)
Умершие по причине ЛАГ, n	2 (6 %)	2 (14 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11 %)
Умершие по причине COVID-19, n	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
Контакт потерян, n	1 (3 %)	1 (7 %)	0 (0 %)	1 (7 %)	0 (0 %)

Примечание: Группа 1 — пациенты были включены в исследование в момент верификации диагноза; Группа 2 — пациенты были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза; ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия. Данные представлены в виде N (%). Между группами 1 и 2, а также подгруппами по функциональному классу нет статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 3

ТРУДОСПОСОБНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

Род деятельности	До верификации диагноза			После верификации диагноза		
	Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)	Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Работающие, n	18 (54,5 %)	8 (57,1 %)	10 (52,6 %)	11 (33,3 %)	6 (42,9 %)	5 (26,3 %)
Не работающие по причине ЛАГ, n	4 (12,1 %)	0 (0 %)	4 (21,1 %)	8 (24,2 %)	1 (7,1 %)	7 (36,8 %)
Не работающие по другим причинам, n	11 (33,3 %)	6 (42,9 %)	5 (26,3 %)	10 (30,3 %)	6 (42,9 %)	4 (21,1 %)
Умершие, n	—	—	—	3 (9,1 %)	0 (0 %)	3 (15,8 %)
Контакт потерян, n	—	—	—	1 (3 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)

Примечание: ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия. Данные представлены в виде N (%).

ные антикоагулянты использовались у небольшого количества пациентов до верификации диагноза, однако после постановки диагноза ЛАГ были отменены или заменены на варфарин. Кроме этого, после верификации ЛАГ отмечалось существенное увеличение частоты назначения ивабрадина с целью уменьшения частоты сердечных сокращений, при этом частота назначения бета-блокаторов уменьшилась. Небольшое количество пациентов (9,1 %) принимали силденафил до верификации диагноза с помощью КПОС.

Отдельно стоит отметить проблему вакцинации. Несмотря на то, что при выписке из экспертного центра всем госпитализированным пациентам реко-

мендуется вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции, только 4 (12,1 %) пациента были вакцинированы от гриппа и 2 (6,1 %) — от пневмококка в течение 12 месяцев после верификации диагноза.

Анализ ЛАГ-специфической терапии

В таблице 4 показана стартовая ЛАГ-специфическая терапия. Большинство пациентов (64 %) принимали в качестве стартовой терапии монотерапию, при этом прослеживалась четкая связь с ФК: все пациенты в группе исходного I–II ФК принимали ЛАГ-специфическую монотерапию в качестве стартовой, за исключением одного пациента, который принимал комбинированную терапию антаго-

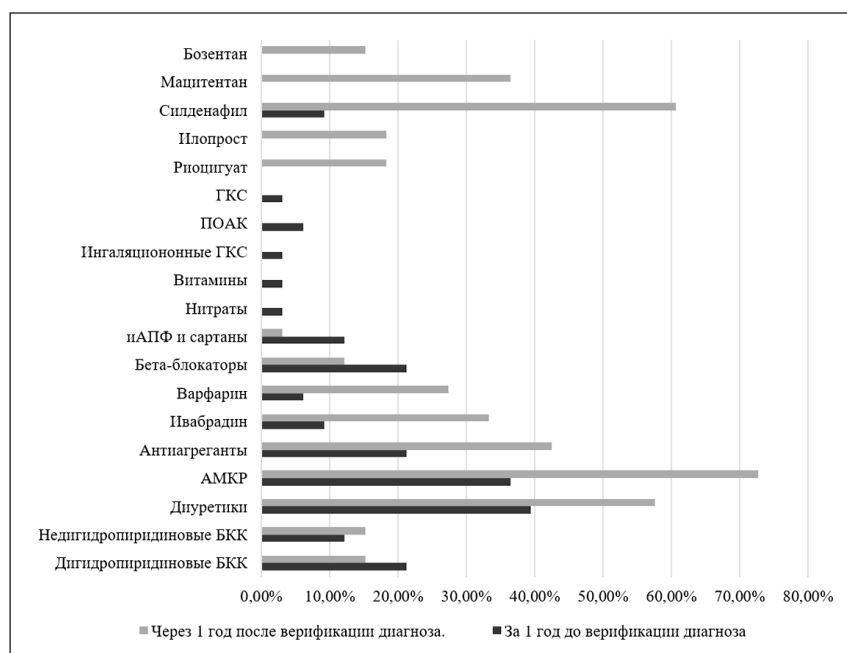


Рисунок 2. Частота принимаемой пациентами терапии для лечения легочной артериальной гипертензии и/или ее проявлений за год до верификации диагноза и через 1 год после верификации диагноза (без учета изменения и отмены препаратов)

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК — блокаторы кальциевых каналов.

нистом кальция и силденафилом, тогда как более 8 (42 %) пациентов группы исходного высокого ФК имели двойную терапию в качестве стартовой. Различие по стартовой терапии между группами по ФК было статистически значимым ($p < 0,05$, критерий Хи-квадрат). Помимо этого, 4 пациента имели положительную фармакологическую пробу, все они относились к группе исходного I–II ФК, различие между группами также было статистически значимым ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Среди пациентов с положительной фармакологической пробой 3 пациента получали терапию только антагонистами кальция и 1 пациент — комбинацию антагониста кальция и силденафила.

Согласно таблице 5, 11 (34 %) пациентов изменили патогенетическую терапию в течение 12 месяцев после верификации диагноза. В подгруппе I–II ФК только у 4 пациентов (31 %) была изменена патогенетическая терапия. В основном все изменения в этой подгруппе касались монотерапии силденафилом: у 1 пациента силденафил был заменен на риоцигуат, у 2 пациентов к терапии силденафилом был добавлен мацитентан. Помимо этого, у одного пациента к терапии мацитентаном был добавлен силденафил. Таким образом, 3 пациента (23 %) стали получать двойную терапию вместо монотерапии. В подгруппе III–IV ФК 7 пациентов (37 %) поменяли терапию, у одного пациента силденафил

был заменен на мацитентан, у 4 больных произошла эскалация монотерапии до двойной, и еще у двоих пациентов — с двойной терапии до тройной. Таким образом, в подгруппе высокого III–IV ФК через 12 месяцев после верификации диагноза двойную терапию стали получать 10 (53 %) пациентов, тройную терапию — 2 (10,5 %) пациента. В общей группе это соотношение составило 40,6 % ($N = 13$) и 6,3 % ($N = 2$) соответственно (рис. 3). Из этого можно сделать вывод, что существует тенденция к эскалации терапии в течение 12 месяцев после верификации диагноза, однако следует отметить, что изменение терапии не зависело от исходного ФК, статистически значимых различий между подгруппами по ФК не было ($p > 0,05$, точный критерий Фишера).

С полной отменой терапии или снижением дозы препаратов вследствие трудностей с лекарственным обеспечением столкнулись 20 (62,5 %) пациентов, из которых в подгруппе I–II ФК — 9 (69,2 %) пациентов, в подгруппе III–IV ФК — 11 (57,9 %) пациентов. Медианное время, в течение которого пациенты не получали патогенетическую терапию в полном объеме, в общей группе составило 55 дней в год [Min — 0; Max — 365], в группе I–II ФК — 45 дней [Min — 0; Max — 279], в группе III–IV ФК — 90 дней [Min — 0; Max — 365].

Таблица 4

СТАРТОВАЯ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Терапия Препарат / n (%)		Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Монотерапия*	Всего	21 (64 %)	10 (71 %)	11 (58 %)
	Риоцигуат	4 (12 %)	2 (14 %)	2 (10,5 %)
	Силденафил	7 (21 %)	4 (29 %)	3 (16 %)
	Мацитентан	7 (21 %)	4 (29 %)	3 (16 %)
	Илопрост	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
	Бозентан	2 (6 %)	0 (0 %)	2 (10,5 %)
Двойная терапия*	Всего	8 (24 %)	0 (0 %)	8 (42 %)
	Силденафил + мацитентан	3 (9 %)	0 (0 %)	3 (16 %)
	Силденафил + илопрост	3 (9 %)	0 (0 %)	3 (16 %)
	Бозентан + илопрост	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
	Риоцигуат + илопрост	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
Тройная терапия	Всего	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Антагонист кальция*	Всего	3 (9 %)	3 (21 %)	0 (0 %)
Антагонист кальция + силденафил	Всего	1 (3 %)	1 (7 %)	0 (0 %)
Всего пациентов		33 (100 %)	14 (100 %)	19 (100 %)

Примечание: ФК — функциональный класс; * — значимое различие между группами по функциональному классу ($p < 0,05$). Данные представлены в виде N (%).

Таблица 5

ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА

Терапия		Все пациенты (N = 33)	Подгруппа с исходным I–II ФК (N = 14)	Подгруппа с исходным III–IV ФК (N = 19)
Исходная	Изменение терапии			
Силденафил	Мацитентан	2	1	1
Силденафил	Силденафил + мацитентан	3	2	1
Мацитентан	Силденафил + мацитентан	1	1	0
Мацитентан	Риоцигуат + мацитентан	1	0	1
Бозентан	Бозентан + селексилаг	1	0	1
Бозентан	Силденафил + мацитентан	1	0	1
Бозентан + илопрост	Бозентан + илопрост + силденафил	1	0	1
Риоцигуат + илопрост	Бозентан + илопрост + риоцигуат	1	0	1
Всего поменяли		11 (34 %)	4 (31 %)	7 (37 %)
Терапия не изменилась		21 (66 %)	9 (69 %)	12 (63 %)
Всего пациентов		32 (100 %)	13 (100 %)	19 (100 %)

Примечание: ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия. Данные представлены в виде N (%). Между группами 1 и 2, а также подгруппами по функциональному классу нет статистически значимых различий ($p > 0,05$).

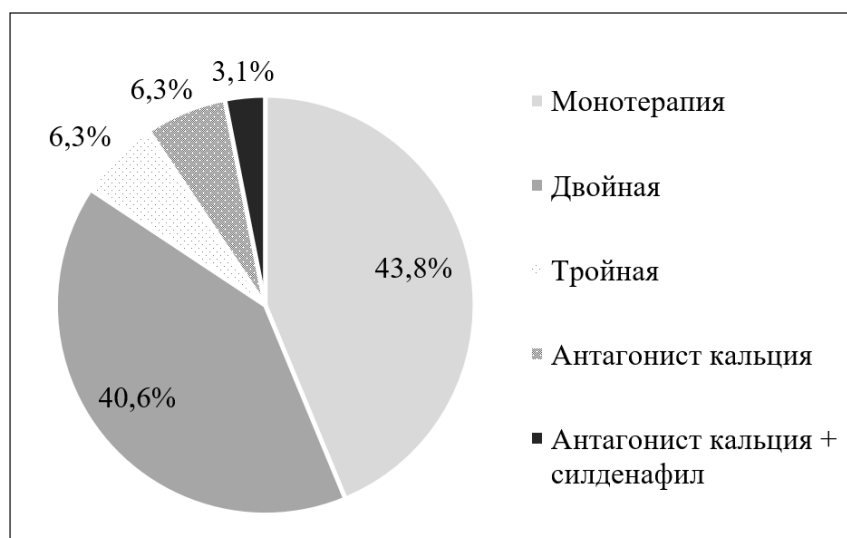


Рисунок 3. Структура ЛАГ-специфической терапии через 12 месяцев после верификации легочной артериальной гипертензии

Обсуждение

Идиопатическая ЛАГ — наиболее распространенная форма ЛАГ в России. Преобладание идиопатической ЛАГ было показано также в различных регистрах, в том числе в Российском национальном регистре, при этом доля идиопатической легочной гипертензии колебалась от 39,2% во французском регистре до 93% в чешском регистре [6, 9–12]. В настоящее исследование в основном были включены пациенты среднего возраста (медиана — 40 лет с большой долей женщин (84,8%)). Преобладание женского пола также согласуется с данными регистров [6, 9–12], однако средний возраст больных был несколько меньше возраста пациентов, включенных в регистр REVEAL, французский, британский и чешский регистры [6, 9–11], но был схож с возрастом пациентов, включенных в Российский регистр [12]. В настоящем исследовании наблюдалась связь между смертностью и исходным ФК. Хотя разница между подгруппами по исходному ФК была незначимой ($p > 0,05$), все умершие пациенты независимо от причины смерти относились к подгруппе исходного III–IV ФК по классификации ВОЗ. Отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с мощностью выборки. Следует отметить, что, по данным литературы, III–IV ФК ассоциирован с повышенным риском смерти или трансплантации [13–16].

Однако настоящее исследование выявило ряд проблем в лечении ЛАГ в России. Прежде всего, большинство пациентов в исследуемой когорте получали стартовую монотерапию, даже в более тяжелой подгруппе пациентов, при этом у 34% пациентов (в основном в подгруппе III–IV ФК ВОЗ) отмечалась эскалация терапии в течение 12 месяцев

после верификации диагноза. Подобный тренд отмечается и в европейских странах. Например, в регистре COMPERA доля комбинированной стартовой ЛАГ-специфической терапии составляла 10% в 2010 году и 25% в 2019 году, при этом в течение года после верификации диагноза доля комбинированной терапии увеличивалась до 27,7% и 46,3% в 2010 и 2019 году соответственно [17]. На момент выполнения настоящего исследования была актуальна предыдущая версия Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии, согласно которым было возможно постепенное усиление терапии, хотя допускалось назначение стартовой комбинированной терапии при необходимости [18]. Однако, согласно последней версии этих клинических рекомендаций от 2022 года, у пациентов с низким или умеренным риском рекомендуется использовать стартовую комбинированную терапию антагонистом рецептора эндотелина и ингибитором фосфодиэстеразы-5 [1]. Данная рекомендация основана на результатах исследования AMBITION, которое продемонстрировало превосходство стартовой комбинированной терапии амбризентаном и тадалафилом над терапией этими лекарствами по отдельности [19, 20]. Основываясь на полученных данных, использование стартовой комбинированной терапии могло бы улучшить прогноз изучаемой когорты пациентов.

Второй важной проблемой, продемонстрированной в нашем исследовании, является полная отмена ЛАГ-специфической терапии и/или уменьшение дозы лекарственного препарата, с чем столкнулось большинство пациентов. Медианное время, когда пациенты не получали ЛАГ-специфическую терапию, составило 55 дней, при этом некоторые паци-

енты не получали лечение в течение всего периода наблюдения. Пациенты в подгруппе III–IV ФК чаще сталкивались с полным прекращением терапии по сравнению с пациентами в подгруппе I–II ФК. Это может быть обусловлено тем, что пациентам в подгруппе III–IV ФК чаще назначали двойную или тройную стартовую терапию, что ассоциировано со значительным увеличением ее стоимости. В целом главной причиной прекращения лечения и снижения дозы ЛАГ-специфических препаратов в России являются экономические аспекты: медицинские годовые затраты на ЛАГ-специфическую терапию составляют 824 507 рублей (~ 11200 USD) [21], при этом средняя годовая заработная плата в 2021–686 928 рублей (~ 9300 USD) [22]. Таким образом, стоимость терапии делает почти невозможным самостоятельное приобретение ЛАГ-специфических препаратов пациентами, при этом, согласно действующему законодательству, только пациенты с идиопатической ЛАГ или инвалидностью могут получить специфическое лечение за счет субъекта Российской Федерации [23]. В то же время многие пациенты, имеющие право на лекарственное обеспечение за счет государства, не могут его получить из-за большой нехватки ресурсов в региональных бюджетах. Решение этой проблемы может быть связано с использованием средств федерального бюджета, а также более дешевых альтернатив и дженериков. Однако аналогичная ситуация наблюдается и в других странах. Например, в США почти 30 % пациентов с ЛАГ упомянули, что изменили схему лечения или пропускали прием ЛАГ-специфической терапии, чтобы уменьшить финансовое бремя [24].

Несмотря на упомянутые выше проблемы, исследование показало положительное влияние лечения на количество и среднюю продолжительность госпитализаций по поводу ЛАГ в реальной клинической практике в России. Всем пациентам с ЛАГ требовалась как минимум одна госпитализация по поводу ЛАГ в течение 12 месяцев до верификации диагноза, в период наблюдения отмечалось значимое снижение количества госпитализаций после верификации ЛАГ ($p < 0,05$). Эффективность ЛАГ-специфической терапии в снижении риска госпитализаций была показана в различных рандомизированных клинических исследованиях. Например, в исследовании SERAPHIN мацитентан в дозе 10 мг по сравнению с плацебо снижал риск госпитализаций, связанных с ЛАГ, и их продолжительность на 51,6 % ($p < 0,0001$) и 52,3 % ($p = 0,0003$) соответственно [25]. Положительное влияние силденафила на продолжительность госпитализаций было показано у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболе-

ваниями соединительной ткани [26]. В исследовании GRIPHON селексипаг по сравнению с плацебо уменьшал частоту наступления первичной и вторичных конечных точек, содержащих в своем составе госпитализации из-за ухудшения течения ЛАГ [27]. Кроме этого, использование исходной двойной терапии в исследовании AMBITION также было связано с уменьшением риска госпитализаций [28].

ЛАГ — это не только медицинская и экономическая проблема, но и социальная. Трудоспособность является одним из важных факторов, влияющих на качество жизни пациентов и их социальную адаптацию [29]. Согласно данным нашего исследования, до верификации диагноза только 12,1 % пациентов не работали из-за симптомов, связанных с ЛАГ. После подтверждения диагноза эта доля увеличилась вдвое, в первую очередь за счет пациентов в подгруппе III–IV ФК. С другой стороны, после постановки диагноза отмечалось уменьшение на треть количества временно нетрудоспособных пациентов, но при этом отмечалось увеличение продолжительности временной нетрудоспособности. Увеличение количества неработающих больных и уменьшение количества дней временной нетрудоспособности среди работающих пациентов после верификации диагноза объясняется тем, что пациенты, длительное время бывшие нетрудоспособными, после подтверждения диагноза полностью прекращали работать. Подобный тренд также отмечается в различных странах. Например, в Германии среди 212 пациентов с идиопатической ЛАГ только 48 % работали на момент верификации диагноза, через 6 лет после постановки диагноза эта доля уменьшилась до 29 % [29]. В США 53 % пациентов с ЛАГ перестали работать после постановки диагноза, 35 % работают сокращенное количество времени [24].

Отдельно следует отметить проблему вакцинации пациентов с ЛАГ в России. Вакцинация от гриппа и пневмококка обычно рекомендуется всем пациентам с ЛАГ при выписке из стационара. Несмотря на это, только 12,1 % пациентов были вакцинированы от этих инфекций в течение 12 месяцев после верификации диагноза. Так как протокол исследования разрабатывался до пандемии COVID-19, вопрос о вакцинации против SARS-CoV-2 не был включен в опросник, таким образом, данные о вакцинации против коронавирусной инфекции в нашем исследовании получены не были. Хотя отдельных рандомизированных клинических исследований не проводилось, вакцинация против гриппа, *Streptococcus pneumoniae* и SARS-CoV-2 рекомендуется всем пациентам с ЛАГ [1]. Как известно, пневмония ухудшает течение ЛАГ. Согласно регистру NIH, пневмония привела к летальному исходу

7% пациентов с ЛАГ [5], что делает вакцинацию важным составляющим лечения ЛАГ.

Ограничения исследования связаны с небольшим количеством наблюдений из-за редкости заболевания, а также его дизайном, не исключающим возможность систематической ошибки и возможность получения неполных или неточных данных.

Заключение

ЛАГ — это редкое прогрессирующее заболевание с большой временной задержкой в подтверждении диагноза. Настоящее исследование продемонстрировало снижение количества и продолжительности госпитализаций после верификации диагноза ЛАГ и назначения ЛАГ-специфической терапии, что может служить подтверждением эффективности различных режимов ЛАГ-специфической терапии в условиях реальной клинической практики в России. Большинство пациентов получали монотерапию в качестве стартовой терапии, однако назначение комбинированной стартовой терапии может привести к дальнейшему улучшению исходов у таких пациентов.

С другой стороны, исследование показало несколько проблем в России. Во-первых, большинство пациентов испытывают трудности в лекарственном обеспечении и вынуждены прекращать или уменьшать дозы специфической терапии из-за финансовых проблем. Во-вторых, в России отмечается низкое покрытие вакцинацией пациентов с ЛАГ. Помимо этого, ЛАГ — это важная социальная проблема: несмотря на то, что ЛАГ в основном поражает пациентов среднего возраста, только треть пациентов работают.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что оптимизация режимов лечения больных ЛАГ, доступность ЛАГ-специфической терапии, вакцинация смогут улучшить прогноз больных и уменьшить нагрузку на здравоохранение за счет дальнейшего снижения количества госпитализаций.

Конфликт интересов / Conflict of interest

С. В. Коркач-Романов является сотрудником контрактно-исследовательской организации ООО «ЛАБМГМУ». Этот факт не оказал влияния на содержание публикации. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / S. V. Korkach-Romanov is an employee of the contract research organization LABMG MU LLC. This fact did not influence the content of the publication. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
2. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1): 2045894020977300. doi:10.1177/ 2045894020977300
3. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 11 октября 2023. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [State Register of Pharmaceutical Products. Accessed October 11, 2023. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. In Russian]
4. Vachiéry JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):313–320. doi:10.1183/09059180.00005412
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216–223. doi:10.7326/0003-4819-107-2-216
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
7. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010; 137(2):376–387. doi:10.1378/chest.09-1140
8. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ*. 2013;3(1):89–94. doi:10.4103/2045-8932.109919
9. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med*. 2014;14:45. doi:10.1186/1471-2466-14-45
10. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790–796. doi:10.1164/rccm.201203-0383OC
11. McGoon MD, Miller DP. REVEAL a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012; 21(123):8–18. doi:10.1183/09059180.00008211
12. Чазова И. Е., Архипова О. А., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24–31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):24–23. doi:10.26442/00403660.2019.01.00002. In Russian].
13. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. doi:10.1183/13993003.00889-2017
14. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2018;137(7):693–704. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254

15. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):780–788. doi:10.1016/s0735-1097(02)02012-0
16. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164–172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122
17. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2102024. doi:10.1183/13993003.02024-2021
18. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
19. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV et al.; AMBITION Investigators. Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834–844. doi:10.1056/NEJMoa1413687
20. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):894–901. doi:10.1016/S2213-2600(16)30307-1
21. Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Ведерников А. А., Петренко Д. А., Коркач-Романов С. В. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199 [Zakiev VD, Martynyuk TV, Vedernikov AA, Petrenko DA, Korkach-Romanov SV. Socio-economic burden of newly diagnosed pulmonary arterial hypertension and early specific treatment initiation impact on the costs in real clinical practice in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199. In Russian].
22. Галкин С. С., Бобылев С. Н., Бурлакова Е. А., Ваган И. С., Васильев И. В., Волков И. Н. и др. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Росстат. Р76 М. 2022. 691 с. ISBN: 978-5-9906962-5-9 [Galkin SS, Bobylev SN, Burlakova EA, Vagan IS, Vasiliev IV, Volkov IN et al. *Russian Statistical Yearbook 2022: Stat.book/Rosstat*. R76 М. 2022. 691 p. In Russian].
23. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.04.12 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»). Ссылка активна на 11.10.23. URL: <https://base.garant.ru/70168888/> [Decree of the Government of the Russian Federation No. 403 of April 26, 2012 “On the procedure for maintaining the Federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a reduction in the life expectancy of citizens or their disability, and its regional segment”]. Accessed October 11, 2023. In Russian. Available at: <https://base.garant.ru/70168888/>
24. Helgeson SA, Menon D, Helmi H, Vadlamudi C, Moss JE, Zeiger TK et al. Psychosocial and financial burden of therapy in USA patients with pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2020;8(2):22. doi:10.3390/diseases8020022
25. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):1–8. doi:10.1016/j.jchf.2014.07.013
26. Yang X, Sanders KN, Mardekian J, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Associations between sildenafil use and changes in days of hospitalization in a population with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Clin Ther*. 2015;37(5):1055–1063. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.025
27. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522–2533. doi:10.1056/NEJMoa1503184
28. Vachiéry JL, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM et al.; AMBITION Study Group. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(2):194–202. doi:10.1016/j.healun.2018.11.006
29. Fuge J, Park DH, von Lengerke T, Richter MJ, Gall H, Ghofrani HA et al. Impact of pulmonary arterial hypertension on employment, work productivity, and quality of life — results of a cross-sectional multi-center study. *Front Psychiatry*. 2022;12:781532. doi:10.3389/fpsy.2021.781532

Информация об авторах

Закиев Вадим Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Мартынюк Тамара Витальевна — доктор медицинских наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

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

Петренко Дарья Андреевна — врач-стажер централизованного отделения клинической фармакологии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», ORCID: 0000-0001-5849-5585, e-mail: petrenkodasha17@yandex.ru;

Ведерников Андрей Андреевич — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2661-6893, e-mail: exessive7660@gmail.com;

Коркач-Романов Станислав Владимирович — директор представительства в Республике Казахстан контрактно-исследовательской организации ООО «ЛАБМГМУ», ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.

Author information

Vadim D. Zakiev, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Tamila V. Martynyuk, MD, PhD, DSc, Head, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Daria A. Petrenko, MD, Trainee Doctor, Centralized Department of Clinical Pharmacology, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, ORCID: 0000-0001-5849-5585, e-mail: petrenkodasha17@yandex.ru;

Andrey A. Vedernikov, MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, ORCID: 0000-0003-2661-6893, e-mail: exessive7660@gmail.com;

Stanislav V. Korkach-Romanov, MPH, Director, Representation in the Republic of Kazakhstan, LABMGMU LLC, ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.1

Факторы риска и протективные факторы когнитивных исходов после церебрального инсульта: результаты статистического моделирования на основании клинических и нейровизуализационных данных

Г. А. Булякова¹, Л. Р. Ахмадеева¹, И. А. Лакман²,
Д. Э. Байков¹, М. Б. Исоева³, М. Т. Ганиева³

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

³ Государственное образовательное учреждение «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», Душанбе, Таджикистан

Контактная информация:

Лакман Ирина Александровна,
ФГОУ ВО «Уфимский университет
науки и технологий»,
ул. Заки Валиди, д. 32, Уфа,
Россия, 450047.
E-mail: Lackmania@mail.ru

Статья поступила в редакцию
24.01.24 и принята к печати 12.02.24.

Резюме

Цель исследования — спрогнозировать динамику когнитивных нарушений (КН) у пациентов, перенесших ишемический инсульт, на основании клиничко-нейровизуализационных данных с использованием цифровой морфометрии «стратегических зон» головного мозга и комплексного нейропсихологического исследования. **Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, проведены морфометрия (в мм) гиппокампа в области медиобазальных отделов височных долей на коронарном срезе, таламуса, интервью клинического психолога, исследование с помощью шкалы оценки психического статуса MMSE, тестов для оценки лобной дисфункции FAB и МоСА. Для учета информации из заключения психолога использовались методы интеллектуального анализа текста, рассчитывалась мера TF-IDF, позволяющая выделить главную тему сообщений и провести их кластеризацию (метод Уорда выделил 3 кластера). Для анализа выраженности КН у исследованных пациентов использовалась логистическая регрессия, где в качестве целевых переменных рассматривались бинаризованные значения шкал MMSE и МоСА. **Результаты.** По результатам моделирования с целевыми переменными, соответственно, где результаты тестирования по шкалам MMSE и МоСА больше или меньше 24 балла, выявлено: использование шкалы МоСА или шкалы MMSE в раннем восстановительном периоде инсульта для выявления предикторов риска КН после перенесенного инсульта не дало существенных различий. Пол пациента не оказывал влияния на развитие КН после перенесенного инсульта, а возраст пациента моложе 65 лет увеличивал вероятность того, что КН не будут наблюдаться после инсульта в среднем на 0,6–1,4% ($HR = 1,006$ — для шкалы МоСА и $HR = 1,014$ — для шкалы MMSE). Результаты морфометрии гиппокампа по данным нейровизуализации показали, что если у пациента высота левого гиппокампа больше 6,8 мм, то это увеличивает вероятность отсутствия КН после инсульта в среднем в 1,11–1,24 раза ($HR = 1,11$ (МоСА) и $HR = 1,24$ (MMSE)), отнесение заключения психолога к первому и второму полученным в ходе исследования кластерам снижает вероятность развития КН у па-

циентов в 2,62–6,19 раза ($HR = 6,19$ (MoCA) и $HR = 2,62$ (MMSE)) и в 3,36–9,02 раза ($HR = 9,02$ (MoCA) и $HR = 3,36$ (MMSE)) соответственно. **Заключение.** Определение некоторых показателей морфометрии головного мозга представляется информативным в отношении рекомендаций по дальнейшей тактике ведения пациентов с постинсультными КН в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, прогнозирование, инсульт, морфометрия церебральных структур, интеллектуальный анализ текста

Для цитирования: Булякова Г. А., Ахмадеева Л. Р., Лакман И. А., Байков Д. Э., Исоева М. Б., Ганиева М. Т. Факторы риска и протективные факторы когнитивных исходов после церебрального инсульта: результаты статистического моделирования на основании клинических и нейровизуализационных данных. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):272–281. doi:10.18705/1607-419X-2024-2406. EDN: YFRNBD

Risk factors and protective factors for cognitive outcomes after cerebral stroke: the results of statistical modeling using clinical data and neuroimaging

G. A. Bulyakova¹, L. R. Akhmadeeva¹, I. A. Lakman²,
D. E. Baikov¹, M. B. Isoeva³, M. T. Ganieva³

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

³ Tajik State Medical University named after Abu Ali ibn Sino,
Dushanbe, Tajikistan

Corresponding author:

Irina A. Lakman,
Ufa University of Science and
Technology,
32 Zaki Validi str., Ufa, 450047 Russia.
E-mail: Lackmania@mail.ru

Received 24 January 2024;
accepted 12 February 2024.

Abstract

Objective. To predict the dynamics of cognitive impairment (CI) in patients with ischemic stroke based on clinical and neuroimaging data using digital morphometry of “strategic zones” of the brain and a comprehensive neuropsychological study. **Design and methods.** Sixty patients in the early recovery period of ischemic stroke were examined including the following methods: morphometry (in mm) of hippocampus in the mediobasal parts of temporal lobes on the coronal section and the thalamus, an interview with a clinical psychologist, the MMSE mental status assessment scale, tests for assessing the frontal dysfunction FAB and MoCA. To consider information from the psychologist’s conclusion, text mining methods were used, the TF-IDF measure was calculated, which makes it possible to identify the main topic of messages and carry out their clustering (Ward’s method identified 3 clusters). For the analysis of CI in patients, logistic regression was used, where binarized values of the MMSE and MoCA scales were considered as target variables. **Results.** Based on the results of modeling with target variables, respectively, where the test results on the MMSE and MoCA scales are more or less than 24 points, we found that the results of the MoCA scale or the MMSE scale assessed in the first 6 months after stroke did not predict the risk of CI after stroke. The gender did not play any role for CI development after stroke in our study. Age < 65 years decreased the possibility of CI development after stroke by an average of 0,6–1,4% ($HR = 1,006$ — for MoCA and $HR = 1,014$ — for MMSE assessment). The results of hippocampal morphometry according to neuroimaging data showed that the height of the left hippocampus greater than 6,8 mm increases the likelihood of the absence of CI after stroke by 1,11–1,24 times ($HR = 1,11$ (MoCA) and $HR = 1,24$ (MMSE)). Being assigned to the first or second clusters by a psychologist based on neuropsychological testing reduced the risk of developing CI by 2,62–6,19 times ($HR = 6,19$ (MoCA) and $HR = 2,62$ (MMSE)) and 3,36–9,02 times ($HR = 9,02$ (MoCA) and $HR = 3,36$ (MSSE)), respectively. **Conclusions.** Some indicators

of brain morphometry seem to be informative and helpful regarding the diagnosis and further management of patients with post-stroke CI in the early recovery period of ischemic stroke.

Key words: cognitive impairment, prognosis, stroke, morphometry of cerebral structures, text mining

For citation: Bulyakova GA, Akhmadeeva LR, Lakman IA, Baikov DE, Isoeva MB, Ganieva MT. Risk factors and protective factors for cognitive outcomes after cerebral stroke: the results of statistical modeling using clinical data and neuroimaging. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):272–281. doi:10.18705/1607-419X-2024-2406. EDN: YFRNBD

Введение

Церебральный инсульт в зависимости от характера и локализации вызывает широкий спектр неврологических нарушений, связанных с физической инвалидизацией, а также разнообразные когнитивные и нейропсихиатрические расстройства, затрудняющие реабилитацию, бытовую и социальную адаптацию, снижающие качество жизни как самих пациентов, так и ухаживающих за ними лиц. Нарушения высших психических функций являются одним из наиболее распространенных осложнений инсульта, в том числе инсульта с минимальным неврологическим дефицитом. Наличие когнитивных нарушений (КН) после инсульта свидетельствует о тяжелом органическом поражении головного мозга, связанном как с инсультом, так и с доинсультным сосудистым (или иным) церебральным заболеванием. Существует несомненная связь между наличием и выраженностью КН и прогнозом нейрореабилитации и вторичной профилактики после перенесенного инсульта. Поэтому целесообразным является ранний скрининг когнитивных расстройств у пациентов, перенесших инсульт, с помощью нейропсихологических методик [1]. Однако одной из проблем при разработке соответствующих прогнозных моделей является то, что часть информации, которую необходимо учесть в виде факторов влияния, является неструктурированной. Так, например, клинический психолог, проконсультировав такого пациента, в основном дает заключение в виде свободного текста, что зачастую бывает недостаточно для использования в классической практике разработки прогнозных моделей из-за отсутствия подходящих методик для своевременного извлечения интерпретируемого контента.

Для решения проблемы извлечения неструктурированного текста и учета его при моделировании последствий инсульта можно использовать современные инструменты интеллектуального анализа текста. Данный метод достаточно успешно себя зарекомендовал как дополнительный метод анализа медицинских данных. Уже публиковались работы, описывающие, как при обработке электронных медицинских карт с помощью алгоритмов машинного обучения анализируются текстовые заключения врачей, позволяющие отнести пациентов к одному

из выделяемых кластеров [2]. Похожая работа [3] показала, что методы интеллектуального анализа неструктурированного текста в электронных историях болезни могут быть успешно использованы в целях кластеризации диагнозов. Использование алгоритмов машинного обучения для выделения главной темы из неструктурированных медицинских текстов для последующего уточнения диагноза [4] показало высокую точность при валидации результатов экспертами. Таким образом, современные инструменты анализа данных позволяют учесть информацию свободного текста (например, заключение психолога) в моделях прогнозирования исхода у пациентов, перенесших церебральный инсульт.

Цель исследования — спрогнозировать динамику КН у пациентов, перенесших ишемический инсульт, на основании клинико-нейровизуализационных данных с использованием цифровой морфометрии «стратегических зон» головного мозга по результатам компьютерной либо магнитно-резонансной томографии, проведенных в остром периоде инсульта, и комплексного клинического нейропсихологического исследования на момент начала реабилитационных мероприятий в стационаре.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, поступивших в отделение медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями центральной и периферической нервной системы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн» (Уфа). Средний возраст пациентов составил 60,4 года (20 женщин, 40 мужчин).

Всем пациентам проводились клинические исследования: сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни с применением структурированного клинического интервью, исследование соматического, неврологического статуса. Совместно с клиническим психологом проводилось комплексное нейропсихологическое исследование, включавшее дополнительно к клиническому интервью применение оценочных количественных шкал: краткая шкала оценки психического статуса

MMSE, батарея тестов для оценки лобной дисфункции FAB, Монреальская шкала оценки когнитивных функций — МоСА тест, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала тревоги Бэка. Стандартная цифровая морфометрия церебральных структур проводилась по результатам анализа данных нейровизуализации в остром периоде инсульта (компьютерная томография (КТ) была проведена 45 пациентам и магнитно-резонансная томография (МРТ) — 15 пациентам нашей выборки). У пациентов, которым было сделано МРТ-исследование, проводилась морфометрия медиобазальных отделов височных долей на коронарном срезе (оценивалась высота гиппокампа в мм) (рис. 1), измерение объема таламуса (брались три величины — передне-задний, поперечный и дорсовентральный размеры в мм). Передне-задний и поперечный размеры рассматривались на аксиальных срезах, дорсовентральный размер таламуса определялся на коронарных срезах (рис. 2, 3). Также проводилось измерение толщины коркового слоя в зоне дорсолатеральной коры на аксиальных изображениях (рис. 4).

У пациентов, которым проводилось КТ-исследование, прицельная морфометрия «стратегических зон», отвечающих за когнитивные функции, включала измерение длины и ширины таламуса (мм), а также толщины коркового слоя в зоне дорсолатеральной коры (мм).

Для того чтобы учесть в моделях прогнозирования текстовую информацию медицинского характера (письменное заключение по результатам консультации медицинского психолога), был проведен интеллектуальный анализ текста, заключающийся в тщательной и последовательной предподготовке информации из корпусов текста: исключение влияния регистра, пунктуации, удаление чисел и стоп-слов (словарь стоп-слов формировали самостоятельно, исходя из медицинской специфики текста), проведение стеминга (морфологического поиска), лемматизации (нахождения основы слова с учетом морфологии). Для выделения главной темы в заключениях врачей был выбран метод TF*IDF, позволяющий отыскивать веса термина в составленном врачом документе. Здесь мера TF*IDF является произведением функции от количества вхождений слова в заключение врача и функции от величины, обратной количеству заключений во всей коллекции текстов, в которых встречается это слово.

Для разделения предобработанной текстовой информации медицинского характера из истории болезни больного использовали метод кластерного анализа. Такой подход позволил объединить текстовые сообщения в кластеры по принципу близости их в смысловом выражении, то есть проведена кла-

стеризация заключений психолога, которые содержат фразы, семантически близкие друг другу. Здесь семантическая близость определялась математически: считали, что два текста близки друг другу, если косинусная мера между векторным представлением их главных тем была отлична от нуля. В качестве метода кластеризации использовали метод Уорда. Так как метод разделения на кластеры является алгоритмом, автоматически определяющим, к какому кластеру относится поступающий на его вход текст (заключение психолога), то для проверки его корректности проводилась процедура валидации. Валидация заключалась в сравнении результатов отнесения к кластерам текста заключения с помощью автоматического алгоритма и на основе мнения врача-невролога.

Для построения модели оценки влияния вышеобозначенных показателей на когнитивные способности использовали логистическую регрессию. В качестве выходной переменной рассматривали оценку в баллах по шкалам МоСА и MMSE, предварительно их бинаризовав, то есть приведя к виду переменной, состоящей из нулей и единиц: ноль, если значение оценки в баллах по шкалам меньше определенного значения, единица, если больше или равно. Несмотря на то, что существует оценочная шкала результатов в баллах по шкалам МоСА и MMSE, когда когнитивная функция человека в норме или нет, параметр в моделях подбирался экспериментально — значение порога отсечения перебиралось в диапазоне 20–27 баллов, и при каждом значении строились модели. В результате выбирался тот порог отсечения, при котором значения информационных критериев Акайке и Шварца в моделях были минимальными, а, соответственно, прогностическая значимость полученной модели, напротив, наибольшая.

В качестве модели использовали уравнение регрессии:

$$\Lambda(u) = (1 + \exp(u))^{-1},$$

где:

$$u = \alpha_0 + \alpha_1 Gender + \alpha_2 Age + \alpha_3 DT_1 + \alpha_4 DT_2 + \alpha_5 DT_3 + \alpha_6 DH + \alpha_7 DD + \alpha_8 ST_1 + \alpha_9 ST_2 + \alpha_{10} ST_3 + \alpha_{11} SH + \alpha_{12} SD + \alpha_{13} K_1 + \alpha_{14} K_2 + \varepsilon.$$

Здесь зависимая переменная u — бинаризованное значение шкалы МоСА/MMSE; $Gender$ — пол; Age — возраст; DT_1 — передне-задний размер правой доли таламуса; DT_2 — поперечный размер правой доли таламуса; DT_3 — дорсовентральный размер правой доли таламуса; DH — высота правого гиппокампа; DD — толщина коркового слоя дорсолатеральной коры справа; ST_1 — передне-задний размер левой доли таламуса; ST_2 — поперечный раз-



Рисунок 1. Измерение высоты гиппокампа, мм

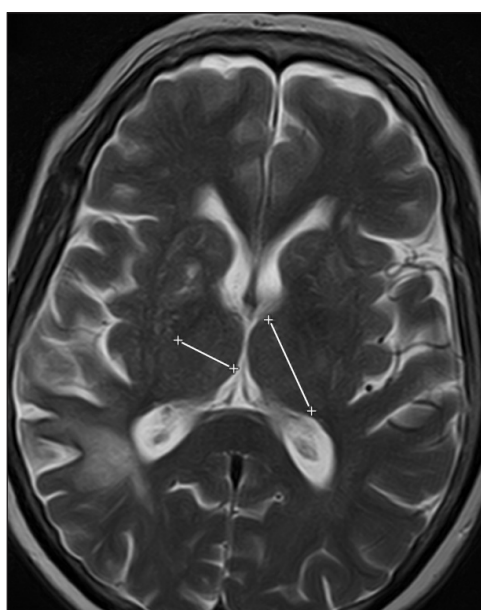


Рисунок 2.
Измерение передне-заднего
и поперечного размера таламуса, мм

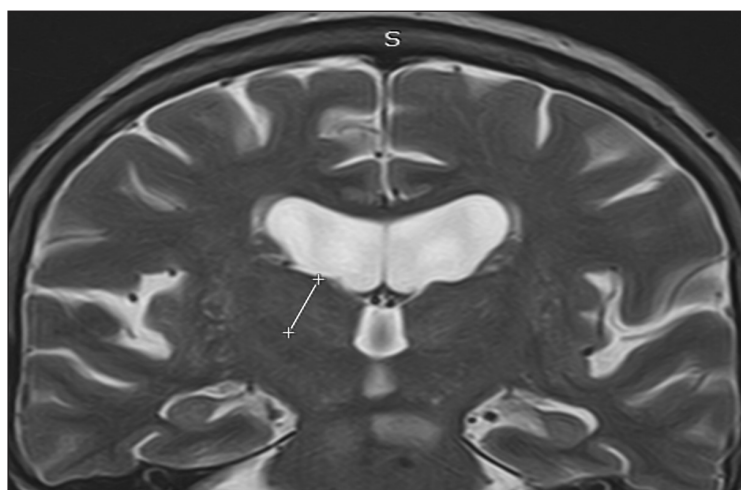


Рисунок 3. Измерение дорсовентрального размера
таламуса, мм

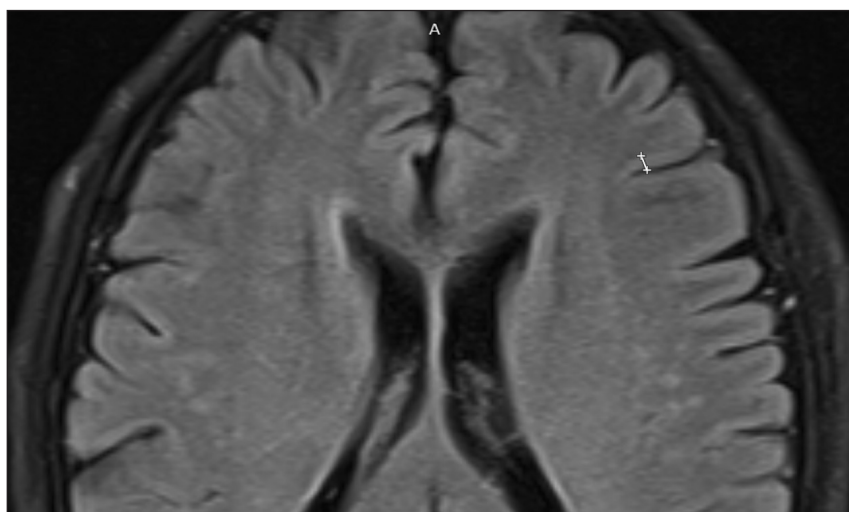


Рисунок 4. Измерение толщины коркового слоя дорсолатеральной коры, мм

мер левой доли таламуса; ST_3 — дорсовентральный размер левой доли таламуса; SH — высота левого гиппокампа; SD — толщина коркового слоя дорсолатеральной коры слева; K_1 и K_2 — фиктивные переменные, где $K_1 = 1$, если заключение психолога попало в первый кластер, в противном случае 0; $K_2 = 1$, если заключение психолога попало во второй кластер, в противном случае 0; ε — случайная ошибка.

Оценку коэффициентов модели α_0 – α_{14} проводили методом максимального правдоподобия. Считали, что влияние фактора на исход доказано, если вероятность отклонения нулевой гипотезы о том, что коэффициент при факторе равен нулю, отклонялась при уровне значимости $p < 0,05$.

Для отбора факторов в мультифакторную модель предварительно были построены унивариантные уравнения логистической регрессии, в которых учитывался лишь один фактор влияния. В случае, если коэффициент при исследуемом факторе влияния в унивариантном анализе был значим при $p < 0,1$, то данный признак включали в обобщенную мультифакторную модель. Интерпретацию результатов проводили за счет оценки отношения рисков (HR) и его доверительного интервала при уровне 95 % ($CI_{95\%}$) по каждому фактору, рассчитанных на основе полученных коэффициентов модели.

Результаты

Выборка обследованных пациентов составила 60 человек со средним возрастом $60,4 \pm 11,0$ лет (пациентов в возрасте 65 лет и старше — 24 (40 %)), мужчин среди пациентов было 40 (67 %). Гипертоническая болезнь и атеросклероз были диагностированы у всех обследуемых больных в выборке — 60 (100 %), сахарный диабет 2-го типа наблюдался у 9 (15 %) пациентов, фибрилляций предсердия — у 9 (15 %) пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 4 (6,7 %), для 6 (10 %) пациентов рассматриваемый в исследовании инсульт являлся повторным. Распределение локализации инсульта было следующим: бассейн левой средней мозговой артерии — 24 (в одном случае также совмещено с вертебрально-базилярным бассейном), бассейн правой средней мозговой артерии — 30 (в одном случае совмещено с вертебрально-базилярным бассейном), вертебрально-базилярный бассейн — 2, левый каротидный бассейн — 2, правый каротидный бассейн — 2.

В результате нейропсихологического исследования с применением шкал MMSE и MoCA у пациентов нашей выборки выявлены следующие КН по степени тяжести: 27–28 баллов набрали 36 пациентов (легкие КН — 60 %), 25–27 баллов (умеренные КН) — 33,4 %, 20–24 балла (выраженные КН) —

3,3 %. По структуре были выявлены следующие нарушения: нарушение внимания, речи, чтения, письма и понимания сложных инструкций.

У пациентов старшей возрастной группы (69 лет и старше) были выявлены умеренные КН амнестического типа, характеризующиеся нарушениями памяти, дефектами воспроизведения и узнавания в сочетании с нарушениями внимания и пространственного гнозиса. В группе среднего возраста (49–68 лет) наблюдались легкие КН (чаще изменения зрительного гнозиса).

Бинаризация значений результатов, полученных с использованием шкал MMSE и MoCA, проводилась при 27, 24 и 20 баллах в качестве порога отсека между значением норма и «ненорма». Лучшие результаты (больше выявлено факторов влияния на риск КН у пациентов) показали модели, в которых порогом отсека для шкал MMSE и MoCA служило число 24 балла.

После предобработки текстовой информации в виде заключений, данных психологом, и расчета по ним меры $TF*IDF$ была построена дендрограмма Уорда для обработанных текстов, позволившая разделить записи на три кластера. В результате в первый и третий кластер попало по 10 записей, а во второй кластер — 40 записей. Была проведена слепая валидация кластеризации со стороны эксперта (врача-невролога), при которой было выявлено всего 2 несоответствия отнесения. В первый кластер (K_1) попали заключения психолога, связанные с выявлением теменной симптоматики (нарушения схемы тела, наличие конструктивной апраксии). Во второй кластер (K_2) попали заключения, отмечающие в основном синдром нарушения памяти на логические связанные понятия, снижение объема слухоречевой памяти, отмечающие речевую адинамию, кинестическую и кинестетическую апраксию. Третий кластер (K_3) сформировали заключения психолога, отмечающие легкие КН, снижение кратковременной памяти.

В таблице 1 представлены результаты оценки логистической регрессии для переменной MMSE, которая равна 1 при значении баллов по соответствующей шкале для пациента ≥ 24 , в остальных случаях 0. Значимыми протективными факторами в плане КН у больного после церебрального инсульта по результатам нашего исследования явились возраст младше 65 лет ($p < 0,05$), высота левого гиппокампа более 6,8 мм ($p < 0,05$) (фактор был бинаризован за счет нахождения точки отсека методом ROC-анализа), отнесение результатов обследования психолога к первому кластеру ($p < 0,1$) и отнесение результатов обследования больного психологом ко второму кластеру ($p < 0,05$), свободный член в модели оказался незначимым

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ БИНАРИЗИРОВАННОГО ЗНАЧЕНИЯ ШКАЛЫ MMSE
(ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ОТСУТСТВИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ)

Фактор риска	Коэффициент	Отношение риска, доверительный интервал (95 %)	Стандартная ошибка	p-значение
Пол (М)	-1,316	0,97 (0,92–1,05)	1,081	0,165
Возраст, младше 65 лет	0,113*	1,014 (1,007–1,02)	0,054	0,041
Высота левого гиппокампа больше 6,8 мм	1,752*	1,24 (1,12–1,37)	0,826	0,042
K1 (по Уорду)	14,851*	6,19 (2,38–16,09)	7,529	0,05
K2 (по Уорду)	17,295*	9,02 (3,52–23,13)	7,671	0,036
Свободный член	-23,901		14,372	0,101

Примечание: * — статистически значимый коэффициент при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ БИНАРИЗИРОВАННОГО ЗНАЧЕНИЯ ШКАЛЫ МОСА
(ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ОТСУТСТВИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ)

Фактор риска	Коэффициент	Отношение риска, доверительный интервал (95 %)	Стандартная ошибка	p-значение
Пол (М)	-0,284	0,99 (0,81–2,88)	1,017	0,675
Возраст, младше 65 лет	0,093*	1,006 (1,003–1,05)	0,043	0,036
Высота левого гиппокампа больше 6,8 мм	1,633*	1,11 (1,05–1,18)	0,831	0,049
K1 (по Уорду)	14,661	2,62 (0,98–4,56)	8,641	0,133
K2 (по Уорду)	18,491**	3,36 (2,08–5,45)	7,342	0,009
Свободный член	-23,19		13,612	0,109

Примечание: *, ** — статистически значимо коэффициент отличается от нуля при уровне значимости $p < 0,1$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

($p > 0,1$), то есть отнесение заключения психолога к третьему классу не является предиктором отсутствия КН.

В таблице 2 представлены результаты оценки модели логит-регрессии для переменной МоСА, которая равна 1 при значении баллов по соответствующей шкале для пациента ≥ 24 , в остальных случаях 0. Значимыми предикторами отсутствия снижения когнитивных функций у больного после инсульта являются возраст моложе 65 лет ($p < 0,05$), неуменьшенный объем гиппокампа слева (только при уровне $p < 0,1$) и отнесение результатов обследования больного психологом ко второму кластеру ($p < 0,01$).

Обсуждение

КН у пациентов, перенесших церебральный инсульт, негативно влияют на продолжительность и качество их жизни. Летальность в течение первого года после инсульта у пациентов с постинсультной деменцией выше по сравнению с пациентами без развившейся деменции. Отрицательное влияние постинсультной деменции является самостоятельным и не зависит от наличия сопутствующей соматической патологии или других факторов риска. У пациентов с постинсультной деменцией также выше риск возникновения повторного инсульта, что связано со сложностью проведения вторичной профилактики у этой группы пациентов [5]. Использование шкалы МоСА или шкалы MMSE для выяв-

ления предикторов риска КН после перенесенного инсульта не дало существенных различий. В обоих случаях в проведенном исследовании пол пациента не оказывал влияния на развитие КН после перенесенного инсульта, а возраст пациента моложе 65 лет увеличивал вероятность того, что КН не будут наблюдаться после инсульта в среднем на 0,6–1,4% ($HR = 1,006$ — для шкалы MoCA и $HR = 1,014$ — для шкалы MSSE). Результаты морфометрии гиппокампа по данным нейровизуализации показали, что если у пациента высота левого гиппокампа больше 6,8 мм, то это увеличивает вероятность отсутствия КН после инсульта в среднем в 1,11–1,24 раза ($HR = 1,11$ (MoCA) и $HR = 1,24$ (MMSE)), и, соответственно, наоборот, уменьшение высоты гиппокампа ($< 6,8$ мм) увеличивает вероятность развития КН. Отнесение заключения психолога к первому и второму полученным в ходе исследования кластерам снижает вероятность развития КН у пациентов в 2,62–6,19 раза ($HR = 6,19$ (MoCA) и $HR = 2,62$ (MMSE)) и в 3,36–9,02 раза ($HR = 9,02$ (MoCA) и $HR = 3,36$ (MMSE)) соответственно.

В ближайшие годы развитие аналитики больших данных на основе электронных медицинских карт, безусловно, приведет к изменению парадигмы в клинических исследованиях [6]. Таким образом, мы, наряду с другими авторами [7], делаем важный опережающий шаг в применении методов интеллектуального анализа данных к одному из самых распространенных и тяжелых заболеваний и показываем, что установленные, а также менее описанные ранее предикторы риска могут быть идентифицированы с помощью методов машинного обучения даже в ограниченной выборке пациентов.

Среди ведущих предикторов когнитивной дисфункции после инсульта были демографические факторы, в частности возраст пациентов, так как у лиц более старшего возраста по данным шкал MMSE и MoCA наблюдались умеренные когнитивные расстройства, а среди пациентов среднего возраста легкие КН [8], то есть повышенная скорость снижения когнитивных функций связана с возрастом [9].

Во многих исследованиях изучалось влияние локализации инфаркта на развитие когнитивных функций. К. Е. Turunen с соавторами (2013) изучили различия в когнитивном восстановлении при корковых и подкорковых поражениях у пациентов с первичным ишемическим инсультом [10]. Данное исследование показало, что при подкорковых инфарктах наблюдалось снижение вербальной памяти в острой фазе и не было разницы в восстановлении когнитивных функций между двумя группами локализации поражения. Напротив, в другом исследовании [11] в группе со снижением когнитивных функций при последующем наблюдении обнаружена высокая частота таламических и правосторонних поражений. Многие авторы также указывают на то, что инфаркты в левых лобно-височных долях, левом таламусе и правой теменной доле были тесно связаны с постинсультными когнитивными расстройствами [12]. В целом существует достаточное количество исследований, в которых указано, что уменьшение объема именно левого гиппокампа связано с когнитивными расстройствами, например, такими как неспособность к обучению [13]. Также ранее было показано [14], что уменьшение объема гиппокампа слева являлось предиктором ухудшения когнитивных функций у пациентов с идиопатическими генерализованными тонико-клоническими судорогами; в другом исследовании [15] выявлено, что уменьшение объема всего левого гиппокампа ассоциировано с уменьшением когнитивных показателей у людей с гипертонической болезнью.

Так как все исследуемые пациенты имели в анамнезе гипертоническую болезнь и атеросклероз, то учесть эти факторы в качестве предикторов риска в модели прогноза КН не представлялось возможным из-за отсутствия вариации данных признаков среди пациентов. Локализация инсульта также не учитывалась в прогнозе КН, так как локализация в вертебрально-базиллярном бассейне, в левом и правом каротидных бассейнах наблюдалась всего в 2 случаях для каждого варианта, что является недостаточным для учета в качестве факторов в логистической регрессии.

Ограничения исследования

Так как все исследуемые пациенты имели в анамнезе гипертоническую болезнь и атеросклероз, то учесть эти факторы в качестве предикторов риска в модели прогноза КН не представлялось возможным из-за отсутствия вариации данных признаков среди пациентов. Локализация инсульта также не учитывалась в прогнозе КН, так как локализация в вертебрально-базиллярном бассейне, в левом и правом каротидных бассейнах наблюдалась всего в 2 случаях для каждого варианта, что является недостаточным для учета в качестве факторов в логистической регрессии.

Выводы

Определение некоторых показателей морфометрии головного мозга представляется информативным в отношении диагностики и дальнейшей тактики ведения пациентов с постинсультными КН в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Среди изученных показателей особый интерес представляет такая структура головного мозга, как гиппокамп. Морфометрические показатели этих структур, измененные по результатам нейровизуализационных исследований головного мозга, имеют соотношение с клиническими проявлениями КН в данной группе пациентов.

Полученные результаты обосновывают необходимость анализа состояния «стратегических зон» головного мозга по данным нейровизуализации, которая проводится каждому пациенту с инсультом в остром периоде для раннего прогнозирования

когнитивной дисфункции после инсульта и подбора персонализированных программ реабилитации, направленных на предупреждение формирования и прогрессирования КН. Также полученные результаты позволяют учитывать риски КН на всех этапах медицинской реабилитации и самореабилитации.

Практической значимостью проведенных исследований является возможность создания электронной скор-карты, позволяющей оценить развитие КН у больных, перенесших ишемический инсульт в раннем восстановительном периоде, за счет автоматического распознавания заключения психолога и отнесения его к одному из выделенных кластеров и учета в качестве факторов риска возраста пациента и высоты гиппокампа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Захаров В. В., Вахнина Н. В., Громова Д. О., Тараповская А. А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Медицинский совет. 2015;10:14–21. doi:10.21518/2079-701X-2015-10-14-21 [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Tarapovskaya AA. Diagnosis and treatment of cognitive impairment after stroke. Meditsinskiy Sovet = Medical Advice. 2015;10:14–21. doi:10.21518/2079-701X-2015-10-14-21. In Russian].
2. Altuncu M, Mayer E, Yaliraki S, Barahona M. From free text to clusters of content in health records: an unsupervised graph partitioning approach. Appl Netw Sci. 2019;4(1):2. doi:10.1007/s41109-018-0109-9
3. Henaio R, Murray J, Ginsburg G, Carin L, Lucas JE. Patient clustering with uncoded text in electronic medical records. AMIA Annu Symp Proc. 2013;2013:592–599.
4. Dobrakowski AG, Mykowiecka A, Marciniak M. Interpretable segmentation of medical free-text records based on word embeddings. J Intell Informat Syst. 2021;57:447–465. doi:10.1007/s10844-021-00659-4
5. Ахмадеева Л. Р., Булякова Г. А., Валиев В. С. Когнитивные функции после церебрального инсульта. Медико-фармацевтический журнал «Пuls». 2021;5:176–180. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-176-180 [Akhmadeeva LR, Bulyakova GA, Valiev VS. Cognitive functions after cerebral stroke. Medical and Pharmaceutical Journal "Puls" = Medical and Pharmaceutical Journal Pulse. 2021;5:176–180. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-176-180. In Russian].
6. Rajkomar A, Oren E, Chen K, Dai AM, Hajaj N, Hardt M et al. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. NPJ Digit Med. 2018;1:18. doi:10.1038/s41746-018-0029-1
7. Fast L, Temuulen U, Villringer K, Kufner A, Ali HF, Siebert E et al. Machine learning-based prediction of clinical outcomes after first-ever ischemic stroke. Front Neurol. 2023;14:1114360. doi:10.3389/fneur.2023.1114360
8. Lee M, Oh MS, Jung S, Lee JH, Kim CH, Jang MU et al. Differential effects of body mass index on domain-specific cognitive outcomes after stroke. Sci Rep. 2021;11(1):14168. doi:10.1038/s41598-021-93714-7

9. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Bae HJ, Lim JS, Godefroy O et al. Stroke and Cognition (STROKOG) Collaboration. Long-term cognitive decline after stroke: an individual participant data meta-analysis. Stroke. 2022;53(4):1318–1327. doi:10.1161/STROKEAHA.121.035796

10. Turunen KE, Kauranen TV, Laari SP, Mustanoja SM, Tatlisumak T, Poutiainen ET. Cognitive deficits after subcortical infarction are comparable with deficits after cortical infarction. Eur J Neurology. 2013;20(2):286–292. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03844

11. Zhang C, Wang Y, Li S, Pan Y, Wang M, Liao X et al. Infarct location and cognitive change in patients after acute ischemic stroke: the ICONS study. J Neurol Sci. 2022;438:120276. doi:10.1016/j.jns.2022.120276

12. Weaver NA, Kuijff HJ, Aben HP, Abrigo J, Bae HJ, Barbay M. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. Lancet Neurol. 2021;20(6):448–459. doi:10.1016/S1474-4422(21)00060-0

13. Banker SM, Pagliaccio D, Ramphal B, Thomas L, Dranovsky A, Margolis AE. Altered structure and functional connectivity of the hippocampus are associated with social and mathematical difficulties in nonverbal learning disability. Hippocampus. 2021;31(1):79–88. doi:10.1002/hipo.23264

14. Zhou SY, Tong L, Song F, Hong XJ, Sun HF, Chang H et al. Selective medial temporal volume reduction in the hippocampus of patients with idiopathic generalized tonic-clonic seizures. Epilepsy Res. 2015;110:39–48. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.11.014

15. Cai G, Wang Y, Chen R, Xu S, Luo J, Sun Q et al. Hypertension status moderated the relationship between the hippocampal subregion of the left GC–ML–DG and cognitive performance in subjective cognitive decline. Dis Markers. 2022;2022:7938001. doi:10.1155/2022/7938001

Информация об авторах

Булякова Гульназ Ахтямовна — аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4710-220X, e-mail: guln-tagirova@yandex.ru;

Ахмадеева Лейла Ринатовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1177-6424, e-mail: Leila_ufa@mail.ru;

Лакман Ирина Александровна — кандидат технических наук, заведующая лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», ORCID: 0000-0001-9876-9202, e-mail: Lackmania@mail.ru;

Байков Денис Энверович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3210-6593, e-mail: d-baikov@mail.ru;

Исоева Манижа Башировна — доцент кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии имени М. Г. Гулямова ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», ORCID: 0009-0009-4565-9582, e-mail: hamidullo_12@mail.ru;

Ганиева Манижа Тимуровна — заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и медицинской психологии имени М. Г. Гулямова ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», ORCID: 0000-0001-5865-8954, e-mail: ganieva.manizha.79@mail.ru.

Author information

Gulnaz A. Bulyakova, MD, PhD Student, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0003-4710-220X, e-mail: guln-tagirowa@yandex.ru;

Leila R. Akhmadeeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0002-1177-6424, e-mail: Leila_ufa@mail.ru;

Irina A. Lakman, Candidate of Technical Sciences, Head, Laboratory for the Study of Social and Economic Problems of Region, Ufa University of Science and Technology, ORCID: 0000-0001-9876-9202, e-mail: Lackmania@mail.ru;

Denis E. Baikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of General Surgery with Courses in Transplantology and Radiation Diagnostics, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0002-3210-6593, e-mail: d-baikov@mail.ru;

Manizha B. Isoeva, MD, Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology named after M. G. Gulyamova, Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino, ORCID: 0009-0009-4565-9582, e-mail: hamidullo_12@mail.ru;

Manizha T. Ganieva, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology named after M. G. Gulyamova, Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino, ORCID: 0000-0001-5865-8954, e-mail: ganieva.manizha.79@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.24-008.4:616.831-005



Молекулярные маркеры циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом (предварительные результаты)

Л. С. Коростовцева¹, Е. Н. Заброда^{1, 2},
С. Н. Коломейчук^{1, 3}, А. Д. Гордеев^{1, 2},
В. В. Амелина^{1, 4}, Е. А. Стаброва¹,
Е. Ю. Васильева¹, М. В. Бочкарев¹, Ю. В. Свиряев¹

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

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

³ Институт биологии, Карельский научный центр Российской академии наук, Петрозаводск, Россия

⁴ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коростовцева Людмила Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–33.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
26.04.24 и принята к печати 06.05.24

Резюме

Актуальность. Ишемический инсульт сохраняет лидирующую позицию среди причин смертности и инвалидизации. Нарушения сна и ритма сна-бодрствования могут являться независимым потенциально модифицируемым фактором риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель исследования — установить особенности циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом путем определения суточных колебаний экскреции с мочой кортизола и метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина. **Материалы и методы.** Обследовано 27 пациентов в острой фазе ишемического инсульта и 9 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОНМК, у которых диагноз не подтвердился. Все обследования пациентам группы сравнения проводились в тех же условиях, что и пациентам основной группы. Всем пациентам проводилась оценка неврологического статуса в остром периоде и перед выпиской, включая оценку по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), модифицированной шкале Рэнкина (mRs), индекс активности Бартел и индекс мобильности Ривермид. В течение 48–72 часов от поступления у пациентов проводился забор мочи в 7:00, 15:00 и 23:00 для определения с помощью иммуноферментного анализа уровней кортизола и 6-сульфатоксимелатонина.

Результаты. Уровни экскреции кортизола с мочой в течение суток у лиц с ОНМК и в группе сравнения не отличались, но у пациентов с ОНМК максимальные показатели зарегистрированы в вечерней порции мочи, а в группе сравнения — в утренней. У пациентов с ОНМК и группы сравнения сохранен суточный ритм экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой с максимальной концентрацией в утренней порции мочи, но у пациентов с ОНМК показатели во всех временных точках ниже (на 45%, 33% и на 72% утром, днем и вечером соответственно), чем в группе сравнения. Различий в экскреции 6-сульфатоксимелатонина и кортизола в зависимости от тяжести инсульта не выявлено. Уровень дневной экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой коррелирует с индексом активности Бартел на момент выписки ($p = 0,63$; $p = 0,004$), баллом по mRs при выписке ($p = -0,65$; $p = 0,003$) и индексом мобильности Ривермид при поступлении ($p = 0,52$; $p = 0,024$) и при выписке ($p = 0,49$; $p = 0,032$). **Выводы.** У пациентов в острой фазе

ишемического инсульта преимущественно легкой-средней степени тяжести нарушена суточная динамика экскреции кортизола с пиком в вечерние часы. Суточный ритм экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой сохранен с пиком в ночное время, но его уровни ниже, чем у лиц без ОНМК.

Ключевые слова: ишемический инсульт, циркадианный ритм, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, кортизол, цикл сна-бодрствования

Для цитирования: Коростовцева Л. С., Заброда Е. Н., Коломейчук С. Н., Гордеев А. Д., Амелина В. В., Стаброва Е. А., Васильева Е. Ю., Бочкарев М. В., Свирыев Ю. В. Молекулярные маркеры циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом (предварительные результаты). Артериальная гипертензия. 2024;30(3):282–291. doi:10.18705/1607-419X-2024-2442. EDN: QEKFWO

Molecular circadian markers in acute ischemic stroke (preliminary results)

L. S. Korostovtseva¹, E. N. Zabroda^{1, 2},
S. N. Kolomeichuk^{1, 3}, A. D. Gordeev^{1, 2},
V. V. Amelina^{1, 4}, E. A. Stabrova¹,
E. Y. Vasilieva¹, M. V. Bochkarev¹, Y. V. Sviryaev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³ Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,
Petrozavodsk, Russia

⁴ Herzen Russian State Pedagogical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila S. Korostovtseva,
Almazov National Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–33.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

Received 26 April 2024;
accepted 06 May 2024.

Abstract

Background. Ischemic stroke is the leading cause of mortality and loss of working ability. Sleep disorders and sleep-wake rhythm disorders are considered to be a potential modifiable risk factor of acute stroke. **Objective.** To determine the peculiarities of circadian rhythms in acute stroke by assessing the daily variation of urinary excretion of cortisol and 6-sulfatoxymelatonin. **Materials and methods.** We examined 27 patients with acute ischemic stroke and 9 patients admitted to the hospital with suspected but not confirmed stroke. All examinations in both groups were performed in similar settings. All patients underwent neurological assessment in acute phase and before discharge including evaluation by National Institute of Health Stroke Scale, modified Rankin scale (mRs), Barthel index and Rivermead index. Within 48–72 hours after admission, urine samples were collected at 7 a.m., 3 p.m. and 11 p.m. for cortisol and 6-sulfatoxymelatonin assessment (enzyme-linked immunosorbent assay analysis). **Results.** Daily urinary cortisol excretion did not differ in stroke and control subjects. However, stroke patients demonstrated the highest values in the evening while control subjects had higher levels in the morning. The rhythm of urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion is preserved in both groups with the highest level in the morning. However, stroke patients show lower levels at all time points (by 45 %, 33 % and 72 % in the morning, afternoon and evening, respectively). There were no changes in either cortisol or 6-sulfatoxymelatonin excretion depending on stroke severity. Afternoon excretion of 6-sulfatoxymelatonin correlates with Barthel index at discharge ($p = 0,63$; $p = 0,004$), mRs score at discharge ($p = -0,65$; $p = 0,003$) and Rivermead index at admission ($p = 0,52$; $p = 0,024$) and at discharge ($p = 0,49$; $p = 0,032$). **Conclusion.** Patients with acute mild-moderate stroke show abnormal daily rhythm of urinary cortisol excretion with the maximum in the evening. The daily rhythm of 6-sulfatoxymelatonin excretion is preserved with the maximum excretion at night, but stroke patients have lower levels compared to control subjects.

Key words: ischemic stroke, circadian rhythm, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, cortisol, sleep-wakefulness cycle

For citation: Korostovtseva LS, Zabroda EN, Kolomeichuk SN, Gordeev AD, Amelina VV, Stabrova EA, Vasilieva EY, Bochkarev MV, Sviryaev YV. Molecular circadian markers in acute ischemic stroke (preliminary results). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):282–291. doi:10.18705/1607-419X-2024-2442. EDN: QEKFWO

Введение

Согласно данным, полученным за последние десятилетия, нарушения сна и ритма сна-бодрствования могут являться независимым потенциально модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1–4], включая цереброваскулярные события. Наибольший объем данных получен в отношении нарушений дыхания во сне. Так, в соответствии с консенсусом европейских экспертов [5], наличие обструктивного апноэ во время сна тяжелой степени ассоциировано с двукратным увеличением риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и повторного инсульта, а также может повышать риск неблагоприятных исходов у постинсультных пациентов. Инсомния и периодические движения нижних конечностей во время сна также могут быть сопряжены с повышением риска ОНМК. В то же время вклад циркадианных нарушений в риск возникновения цереброваскулярных осложнений остается недостаточно изученным, хотя данные клинических наблюдений позволяют предположить наличие взаимосвязи между нарушениями циркадианного ритма и риском инсульта. Так, в крупном когортном японском исследовании ($n = 78115$) было показано, что нерегулярный ритм сна-бодрствования ассоциирован с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых событий, включая инсульты [6]. Результаты экспериментальных исследований подтверждают нарушение суточного ритма артериального давления, дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, про- и антитромботических факторов, дисфункции вегетативной нервной системы и другие изменения [7], ассоциированные с нарушением циркадианных ритмов, которые могут способствовать риску развития ОНМК. Для оценки циркадианного ритма применяются различные подходы, включая субъективную оценку (с помощью опросников, таких как Мюнхенский опросник для оценки хронотипа, дневники сна и прочие) и объективные методы (актиграфия, суточный мониторинг температуры и артериального давления, оценка лабораторных маркеров) [8–10]. У пациентов с ОНМК применение некоторых из этих подходов ограничено в силу неврологического дефицита [8–10], поэтому оценка лабораторных маркеров представляется оптимальным подходом для определения циркадианных ритмов у постинсультных пациентов.

Цель исследования — установить особенности циркадианных ритмов у пациентов с острым ишемическим инсультом путем определения суточных

колебаний экскреции с мочой кортизола и метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина.

Материалы и методы

Группы пациентов

Исследование выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Протокол исследования «Роль циркадианных факторов в регуляции нейропластичности при ишемическом инсульте» одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России 20.12.2021 г. (выписка № 1612–21–02), рассмотрение обновленной версии протокола 25.03.2024 г. (выписка № 0903–24). Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov, идентификатор NCT05247125.

В основную группу (ОНМК по ишемическому типу) отбирали пациентов, соответствовавших следующим критериям включения: возраст 18–85 лет, острый (поступление в течение < 24 часов от начала симптомов) ишемический инсульт ($\text{NIHSS} \geq 3$ баллов) в бассейне передней мозговой артерии (ПМА), средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА) и/или их ветвей, подтвержденный методами нейровизуализации (компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга), наличие подписанного информированного согласия. Критерии не включения/исключения: геморрагический инсульт, вторичное паренхиматозное кровотечение, нарушение сознания на момент скрининга, клинически нестабильное или жизнеугрожающее состояние, перенесенное ОНМК в течение последних 6 месяцев до данной госпитализации, известное прогрессирующее неврологическое заболевание, наличие нарушений дыхания во время сна тяжелой степени (индекс апноэ-гипопноэ ≥ 30 в час), наличие хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ($\leq 45\%$), известное психическое заболевание, онкологические заболевания в активной фазе, сопутствующая терапия бензодиазепинами и другими гипнотиками, мелатонином, светотерапия на момент обследования, злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков, беременность, неспособность/невозможность следования всем процедурам протокола.

В группу сравнения (без ОНМК) включали пациентов в возрасте 18–85 лет, которые были госпитализированы с подозрением на ОНМК, но у которых диагноз инсульта не был подтвержден нейровизуализирующими методами обследования. Все обследования пациентам группы сравнения про-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Пациенты с ОНМК (n = 27)	Группа сравнения (n = 9)	Значение p
Пол (м), n (%)	17 (65 %)	5 (55,5 %)	$\chi^2 = 0,277$, p = 0,60
Возраст, годы	63 (45; 80)	54 (44; 67)	p = 0,050
Употребление алкоголя (умеренно), n (%)	1 (3,8 %)	1 (11 %)	$\chi^2 = 3,913$, p = 0,27
Курение, n (%)	2 (7,6 %)	2 (22 %)	$\chi^2 = 2,812$, p = 0,25
Отягощенная наследственность, n (%)	3 (11,5 %)	0	$\chi^2 = 1,155$, p = 0,28
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (100 %)	9 (100 %)	$\chi^2 = 0,343$, p = 0,56
Гипертонический криз (при поступлении), n (%)	4 (15,2 %)	4 (44 %)	$\chi^2 = 3,429$, p = 0,064
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	12 (46,2 %)	1 (11 %)	$\chi^2 = 3,251$, p = 0,071
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (26,9 %)	0	$\chi^2 = 2,897$, p = 0,089
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (42,3 %)	1 (11 %)	$\chi^2 = 2,667$, p = 0,102
Другие (миксома, кардиомиопатии, миокардит, ООО и другие), n (%)	0	2 (22 %)	$\chi^2 = 6,353$, p = 0,012
Сахарный диабет, n (%)	5 (19,2 %)	0	$\chi^2 = 1,935$, p = 0,164
Ожирение, n (%)	3 (11,5 %)	3 (33,3 %)	$\chi^2 = 2,400$, p = 0,121
Хроническая болезнь почек, n (%)	5 (19,2 %)	0	$\chi^2 = 2,019$, p = 0,155
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (34,6 %)	3 (33,3 %)	$\chi^2 < 0,001$, p = 1,000
Онкологические заболевания (в анамнезе, в ремиссии), n (%)	1 (3,8 %)	0	$\chi^2 = 0,020$, p = 0,89

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ООО — открытое овальное окно.

водились в тех же условиях, что и пациентам основной группы.

Всем пациентам проводили стандартные диагностические и лечебные процедуры в соответствии с существующими рекомендациями по ведению больных в остром периоде ишемического инсульта [11].

В представленный анализ вошли данные 27 пациентов в острой фазе ишемического инсульта и 9 пациентов с неподтвердившимся диагнозом ОНМК (табл. 1). По шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) у 10 пациентов выраженность поражения соответствовала легкой степени, у 15 — средней степени тяжести и у двоих — тяжелой степени [12]. По патогенетическому типу ОНМК распределение было следующим: атеротромботический инсульт — у 7, кардиоэмболический — у 9, лакунарный — у 2, другой неустановленной этиологии — у 9 пациентов. По бассейнам: СМА — у 21, ПМА — 0, ЗМА — 3, несколько бассейнов — 3. Двум пациентам выполнена тромболи-

тическая терапия, а 6 пациентам была выполнена экстренная тромбэкстракция или тромбаспирация при поступлении.

У пациентов группы сравнения после исключения ОНМК основным диагнозом было ухудшение течения дисциркуляторной энцефалопатии (у 9 пациентов), из них у 4 на фоне гипертонического криза.

Все пациенты основной и контрольной групп подписали информированное согласие до включения в исследование и начала процедур, предусмотренных протоколом.

Методы

Неврологический статус и его динамика в остром периоде инсульта оценивались в рамках рутинного клинического обследования по NIHSS при поступлении и при выписке (баллы от 0 до 42, более высокие значения свидетельствуют о более тяжелом течении инсульта): 0 — отсутствие инсульта, 1–4 балла — легкая степень тяжести инсульта,

5–15 баллов — средняя степень тяжести инсульта, 16–42 балла — тяжелая степень инсульта [12]. Функциональное состояние и исходы оценивались при поступлении и при выписке с использованием индекса активности Бартел (от 0 до 100 баллов, более высокие значения свидетельствуют о более высоком уровне выполнения повседневной активности [13]), mRS — модифицированной шкалы Рэнкина [14] для оценки инвалидности, независимости и исходов реабилитации, индекса мобильности Ривермид [15].

Информация об анамнезе сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии собиралась в рамках рутинного клинического обследования и из медицинской документации. Нейровизуализирующие исследования (КТ и/или МРТ) для верификации диагноза проводились всем пациентам при поступлении. Для определения этиологических подтипов ишемического инсульта использовали классификацию TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [16]), согласно которой выделяют следующие подтипы ишемического инсульта: (1) кардиоэмболический, (2) атеротромботический, (3) окклюзия мелких сосудов (лакунарный инсульт), (4) инсульт другой установленной этиологии и (5) инсульт неустановленной этиологии.

В течение 48–72 часов от поступления у пациентов проводился забор мочи в 7:00, 15:00 и 23:00 для определения уровней кортизола и 6-сульфатоксимелатонина. Анализ уровней 6-сульфатоксимелатонина в моче (набор реагентов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA, Novolytix, Швейцария) и кортизола в моче (набор реагентов Human Cortisol ELISA kit, BlueGene, Китай) проводили с помощью иммуноферментного анализа.

Пациентам также проводилась оценка уровня дневной активности с помощью актиграфов (ActiTrust, Бразилия), зафиксированных на запястье здоровой (при наличии одностороннего пареза) и/или недоминантной руки, в течение 7–14 дней и температуры (iButton модель 1921G, Maxim Integrated, США) в течение 3–7 дней (результаты этих обследований находятся в работе).

Пациенты следовали привычному для них режиму отхода ко сну и утреннего подъема, однако согласно установленному в стационаре распорядку дня подготовка ко сну проводится в период с 21:00 до 22:00, утренние процедуры в зависимости от врачебных назначений могут начинаться с 07:30. Прием пищи проводился согласно установленному в стационаре режиму (завтрак в 09:00–09:30, обед в 13:30–14:00, ужин в 18:00–18:30).

Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Использовались следующие подходы: описательные статистики (минимум, максимум, медиана), для сравнения групп — непараметрические критерии (критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок, U-критерий Манна–Уитни для апостериорных попарных сравнений и для сравнения независимых выборок). Для сравнения связанных выборок применялся двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок, с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для сравнения номинальных и категориальных переменных применялся критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми количественными параметрами применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Суточная экскреция кортизола с мочой у лиц с острым ишемическим инсультом

Уровни экскреции кортизола с мочой в течение суток у лиц с ОНМК и в группе сравнения не отличались (рис. 1). У пациентов с ОНМК максимальные показатели зарегистрированы в вечерней порции мочи, которые были значимо выше не только дневных, но и утренних показателей. В то же время в группе контроля наибольшие значения регистрировались утром, но они были сопоставимы с вечерним уровнем. Более низкое соотношение утренних и вечерних показателей (кортизол утром $\ll$ кортизол вечером, соотношение ≤ 1) чаще регистрировалось среди пациентов с ОНМК (14 против 2, $\chi^2 = 4,00$, $p = 0,046$). В обеих группах минимальные значения экскреции кортизола регистрировались днем (табл. 2).

Различий в экскреции кортизола в зависимости от тяжести инсульта (NIHSS < 5 против ≥ 5 баллов) не выявлено. Утренняя экскреция кортизола была выше у пациентов, которым при поступлении была выполнена тромбэкстракция/тромбаспирация: 210,83 (119,81; 281,22) против 98,5 (55,57; 152,48) нг/мл ($p = 0,024$). Различий в уровне экскреции кортизола у лиц, которым при поступлении была выполнена тромболитическая терапия и которым данный вид лечения не проводился, не обнаружено.

Суточная экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой у лиц с острым ишемическим инсультом

У пациентов с ОНМК и группы сравнения сохранен суточный ритм экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой с максимальной концентрацией в утренней пор-

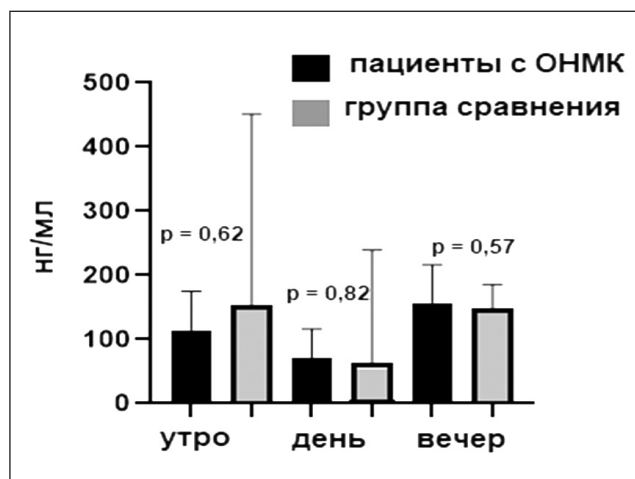


Рисунок 1. Уровень экскреции кортизола с мочой

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения. Результаты представлены в виде медиан и 95 % доверительных интервалов.

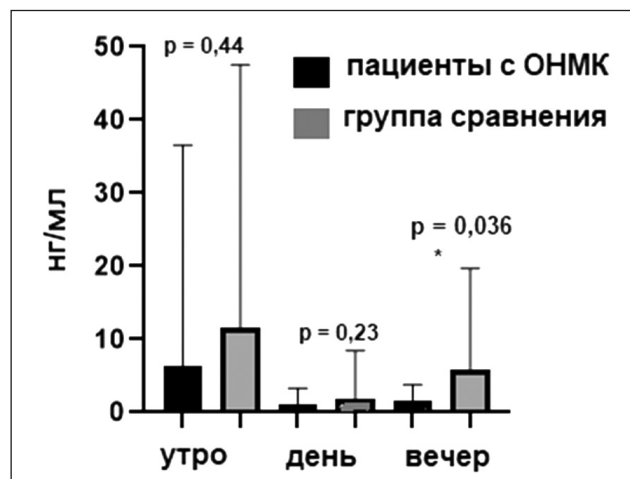


Рисунок 2. Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения. Результаты представлены в виде медиан и 95 % доверительных интервалов.

Таблица 2

УРОВНИ ЭКСКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА И 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА С МОЧОЙ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	Пациенты с ОНМК (n = 27)	Значение p	Группа сравнения (n = 9)	Значение p
Экскреция кортизола с мочой, нг/мл				
Утро	114,24 (63,75; 179,23)	p = 0,006 p _{y-д} = 1,00 p _{y-в} = 0,032 p _{д-в} = 0,010	153,90 (69,29; 402,09)	p = 0,61
День	70,64 (43,54; 119,48)		64,12 (38,42; 195,70)	
Вечер	157,36 (79,79; 239,36)		148,97 (70,33; 175,78)	
Экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой, нг/мл				
Утро	6,31 (3,51; 37,31)	p = 0,012 p _{y-д} = 0,011 p _{y-в} = 0,87 p _{д-в} = 0,19	11,54 (4,40; 46,92)	p = 0,10
День	1,20 (0,62; 3,34)		1,79 (1,32; 4,81)	
Вечер	1,68 (0,68; 3,98)		5,93 (1,90; 14,47)	

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения. Результаты представлены в виде медианы и процентилей Me (25 %; 75 %). Сравнение показателей в связанных выборках проведено с использованием двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок, с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

ции мочи, отражающей секрецию гормона в ночное время (рис. 2, табл. 2). Хотя уровни метаболита у пациентов с ОНМК во всех временных точках ниже (на 45 %, 33 % и на 72 % для утренних, дневных и вечерних показателей соответственно), чем в группе сравнения, лишь различия по вечерней экскреции 6-сульфатоксимелатонина достигли статистической значимости ($p = 0,036$). Нарушение соотношения утренних и вечерних показателей 6-сульфатоксимелатонина (утром $\ll$ вечером, соотношение ≤ 1) зарегистрировано у 4 пациентов с ОНМК и у двоих в группе сравнения ($\chi^2 = 0,42$, $p = 0,52$).

Различий в экскреции 6-сульфатоксимелатонина в зависимости от тяжести инсульта (NIHSS < 5 против ≥ 5 баллов) не выявлено. Различий в уровне экскреции 6-сульфатоксимелатонина у лиц, которым при поступлении были выполнены тромболитическая терапия или хирургическое вмешательство и которым данный вид лечения не проводился, не обнаружено.

Связь суточной экскреции 6-сульфатоксимелатонина и кортизола с мочой с функциональными исходами у лиц с острым ишемическим инсультом

Установлено, что уровень дневной экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой в острой фазе

ОНМК коррелировал с индексом активности Бартел на момент выписки ($r = 0,63$; $p = 0,004$), баллом по mRs при выписке ($r = -0,65$; $p = 0,003$) и индексом мобильности Ривермид при поступлении ($r = 0,52$; $p = 0,024$) и при выписке ($r = 0,49$; $p = 0,032$). Связи показателей функциональных шкал с утренней и вечерней экскрецией метаболита мелатонина, как и с экскрецией кортизола, выявлено не было.

Обсуждение

Кортизол — это эффекторный гормон гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, синтезируемый в пучковой зоне коры надпочечников. Его секреция характеризуется четким циркадианным ритмом (практически не зависящим от цикла сна-бодрствования) с пиком между 06:00 и 08:00, постепенным снижением в течение дня с достижением минимальных значений между 00:00 и 04:00, но также зависит от вегетативной регуляции, стрессовых и других внешних воздействий [17, 18]. Это обуславливает возможность определения суточного паттерна секреции кортизола для оценки циркадианных ритмов.

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19] и для лиц, перенесших острые события, в том числе ОНМК, характерны более высокие уровни кортизола с последующей нормализацией в подостром периоде инсульта, что отражает гиперактивацию гипоталамо-гипофизарной оси [20–23] и связано с худшим прогнозом [20, 23, 24]. Более того, у пациентов в остром периоде инсульта выявляются нарушения суточного ритма секреции кортизола [21, 25–27]. Однако более выраженные нарушения отмечаются при более тяжелых поражениях головного мозга [21], в то время как у лиц с инсультом легкой степени тяжести циркадианный ритм секреции кортизола сохранен [28]. В обследованной нами выборке пациентов с острым ишемическим инсультом преимущественно легкой-средней степени тяжести (NIHSS от 3 до 21 балла) выявлены отклонения суточной динамики экскреции кортизола: пик экскреции кортизола приходится на вечернюю порцию мочи. В нашей группе пациентов с ОНМК не выявлено зависимости от тяжести поражения, однако это может быть связано с небольшим объемом выборки и небольшим числом пациентов ($n = 2$) с тяжелым поражением. С другой стороны, Р. А. Atanassova с соавторами (2009) показали, что у пациентов с острым инсультом более высокие уровни кортизола выявляются ночью (03:00), а не утром (08:00) [29], что может объяснять отсутствие различий между пациентами с ОНМК и группы сравнения и отсутствие связи с функциональными исходами в нашем исследовании. Кроме того,

в группу сравнения были включены не здоровые добровольцы, как во многих исследованиях [23, 29], а пациенты, госпитализированные с подозрением на ОНМК и во время обследования находящиеся в условиях стационара, что могло повлиять на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение секреции кортизола, что обусловило отсутствие различий в уровнях экскреции кортизола с мочой в обследованных нами группах.

Мелатонин — это гормон, синтезируемый в эпифизе. Суточная кривая уровня мелатонина в крови характеризуется крайне низкими значениями днем, началом повышения уровня примерно за 2 часа до привычного времени отхода ко сну (при сумеречном освещении) с быстрым ее ростом в первую половину ночи и спадом кривой в ранние предутренние часы. Мелатонин метаболизируется в печени с образованием 6-оксимелатонина и выводится с мочой и калом в виде 6-сульфатоксимелатонина [17, 18]. Для концентрации метаболита мелатонина также характерен четкий суточный паттерн с максимальным уровнем между 04:00 и 08:00, что было показано в исследованиях с 2-часовыми заборами мочи.

Ряд исследований показал снижение уровня ночной секреции мелатонина и экскреции его метаболита у пациентов в остром периоде инсульта [29, 30, 31], а также изменение суточного паттерна его секреции [32]. В работе S.-Y. Yu с коллегами (2024) показана задержка начала секреции мелатонина у пациентов с инсультом в острой фазе (21:36 против 20:38) [33]. Кроме того, на модельных линиях крыс определено, что инсульт вызывает немедленные изменения в сроках секреции мелатонина шишковидной железой. Это указывает на то, что инфаркт коры и базальных ганглиев влияет на паттерн мелатониновых ритмов [34]. С другой стороны, А. Adamczak-Ratajczak с соавторами (2017), используя косинорный анализ данных и сравнивая результаты с контрольной группой, обнаружили, что при инсульте циркадный ритм сывороточного мелатонина был устойчивым без сдвига фаз, но имел более уплощенный профиль (пониженные значения мезора и амплитуды), в то время как паттерн секреции кортизола характеризовался опережающим ритмом с более высоким мезором, что авторы объясняют тем, что поражение экстрагипоталамической области связано с сильной стимуляцией надпочечников в ответ на инсульт [35]. В уже упоминавшемся исследовании Р. А. Atanassova с соавторами (2009) у пациентов с острым инсультом более низкие уровни мелатонина были выявлены ночью (03:00), а не утром (08:00) [29]. У наших пациентов с ОНМК суточный ритм секреции мелатонина оказался сохранен

с пиком экскреции его метаболита ночью, что отражает уровень в утренней порции мочи. Однако уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина во всех временных точках оказался ниже, чем в группе сравнения, при этом различия показателей в вечерней порции достигли 72 %. В нашей группе выявлена связь уровня дневной экскреции метаболита мелатонина с показателями функциональных шкал, что согласуется с данными о том, что более низкие уровни мелатонина у лиц с ОНМК ассоциированы с худшим прогнозом [36], а также с данными исследований, подтверждающих нейропротективную роль мелатонина.

Выводы

У пациентов в острой фазе ишемического инсульта преимущественно легкой-средней степени тяжести нарушена суточная динамика экскреции кортизола с пиком в вечерние часы. В то же время у них сохранен суточный ритм экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой с пиком в ночное время, но уровни 6-сульфатоксимелатонина ниже, чем у лиц без ОНМК.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования являются небольшая выборка (что, в том числе, не позволило проанализировать гендерные и сезонные различия), включающая пациентов с преимущественно легкой и средней степенью неврологического дефицита, отсутствие данных о показателях экскреции кортизола и 6-сульфатоксимелатонина с мочой до развития инсульта, анализ показателей только в 3 временных точках за сутки. Кроме того, в представленной статье не анализировалась связь показателей с данными актиграфии, длительной термометрии, полисомнографии и суточного мониторинга электрокардиограммы и артериального давления (результаты в работе).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 21–75–10173. / The study performed with the support of the Russian Scientific Foundation, project # 21–75–10173.

Список литературы / References

1. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of

cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):e18–43. doi:10.1161/CIR.0000000000001078

2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

3. Charchar FJ, Prestes PR, Mills C, Mooi S, Neupane D, Marques FZ et al. Lifestyle management of hypertension: International the World Hypertension League and European Society of Hypertension Table of Contents. *J Hypertens*. 2024;42(1):23–49. doi:10.1097/HJH.0000000000003563

4. Mancia G, Kreutz R, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Lorenza M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003563

5. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Stpambi L, Brill A, Bonsignore MR. EAN / ERS / ESO / ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901104. doi:10.1183/13993003.01104-2019

6. Yoshizaki T, Ishihara J, Kotemori A, Kokubo Y, Saito I. Association between irregular daily routine and risk of incident stroke and coronary heart disease in a large Japanese population. *Sci Rep*. 2022;12:1–10. doi:10.1038/s41598-022-20019-8

7. Korostovtseva LS, Kolomeichuk SN. Circadian factors in stroke: a clinician's perspective. *Cardiol Ther*. 2023;12(2):275–95. doi:10.1007/s40119-023-00313-w

8. Gottlieb E, Churilov L, Werden E, Churchward T, Pase MP, Egorova N et al. Sleep-wake parameters can be detected in patients with chronic stroke using a multisensor accelerometer: A validation study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17(2):167–75.

9. Gebruers N, Truijen S, Engelborghs S, Nagels G, Brouns R, De Deyn P. Actigraphic measurement of motor deficits in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;26:533–40.

10. Takekawa H, Miyamoto M, Miyamoto T, Yokota N, Hirata K. Alteration of circadian periodicity in core body temperatures of patients with acute stroke. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2002;56(3):221–2.

11. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2022;1–215. [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. 2022;1–215. In Russian].

12. Kwah L, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. 2014;60(1):61.

13. Mahoney R, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Sate Mod J*. 1965;14:61–5.

14. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J*. 1957;2:200–15.

15. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility index: A further development of the rivermead motor assessment. *Disability and rehabilitation*. 1991;13(2):50–4.

16. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.

17. Ковальзон В. М. Нейробиология бодрствования и сна. М.: ЛЕНАНД, 2024. 416 с. [Kovalzon VM. Neurobiology of wakefulness and sleep. M.: LENAND, 2024. 416 p. In Russian].

18. Kryger M, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. In: Kryger M, Roth T, editors. 6th ed. 2017. 1778 p.

19. Moon C, Benson CJ, Albashayreh A, Perkhounkova Y, Burgess HJ. Sleep, circadian rhythm characteristics, and melatonin levels in later life adults with and without coronary artery disease. *J Clin Sleep Med*. 2023;19(2):283–92. doi:10.5664/jcsm.10308
20. Zhanina MY, Druzhkova TA, Yakovlev AA, Vladimirova EE, Freiman S V, Eremina NN et al. Development of post-stroke cognitive and depressive disturbances: associations with neurohumoral indices. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44:6290–305. doi:10.3390/cimb44120429
21. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL. Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. *Journal of the Neurological Sciences*. 1993;116(1):12–7.
22. Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, MacLulich AMJ, Mead GE. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: A systematic review. *J Neurol*. 2014;261(3):533–45. doi:10.1007/s00415-013-7231-5
23. Olsson T, Marklund N, Gustafson Y, Nasman B. Abnormalities at different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis early after stroke. *Stroke*. 1992;23(11):1573–6.
24. Anne M, Juha K, Makikallio T, Mikko T, Olli V, Kyosti S et al. Neurohormonal activation in ischemic stroke: effects of acute phase disturbances on long-term mortality. *Curr Neurovasc Resh*. 2007;4(3):170–5.
25. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38(4):852–7.
26. Schwarz S, Schwab S, Klinga K, Bettendorf M. Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:725–7.
27. Johansson Ê, Ahren B, Nasman B, Carlstrom K, Olsson T. Cortisol axis abnormalities early after stroke — relationships to cytokines and leptin. *J Intern Med*. 2000;247(2):179–87.
28. Szczudlik A, Dziedzic T, Bartus S, Slowik A, Kiełtyka A. Serum interleukin-6 predicts cortisol release in acute stroke patients. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):37–41.
29. Atanassova PA, Terzieva DD, Dimitrov BD. Impaired nocturnal melatonin in acute phase of ischaemic stroke: Cross-sectional matched case-control analysis. *J Neuroendocrinol*. 2009;21(7):657–63.
30. Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J, Schott AM, Cho TH, Derex L et al. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J Pineal Res*. 2009;46(3):349–52. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00670.x
31. Кулеш А. А., Лапаева Т. В., Шестаков В. В. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2014;114(11):32–35 [Kulesh AA, Lapaeva TV, Shestakov VV. Chronobiological characteristics of stroke and poststroke cognitive impairment. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(11):32–35. In Russian].
32. Beloosesky Y, Grinblat J, Laudon M, Grosman B, Streifler JY, Zisapel N. Melatonin rhythms in stroke patients. *Neurosci Letters*. 2002;319(2):103–6.
33. Yu S-Y, Sun Q, Chen S, Wang F, Chen R, Chen J et al. Circadian rhythm disturbance in acute ischemic stroke patients and its effect on prognosis. *Cerebrovasc Dis*. 2024;53(1):14–27. doi:10.1159/000528724
34. Meng H, Liu T, Borjigin J, Wang MM. Ischemic stroke destabilizes circadian rhythms. *J Circ Rhythms*. 2008;6:1–13. doi:10.1186/1740-3391-6-9
35. Adamczak-Ratajczak A, Kupsz J, Owecki M, Zielonka D, Sowinska A, Checinska-Maciejewska Z et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in manifest huntington's disease and in acute cortical ischemic stroke. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(4):539–46.
36. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Pérez-Cejas A, Ramos L, Argueso M et al. Serum melatonin levels are associated with mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction. *J Intern Med Res*. 2018;46(8):3268–77. doi:10.1177/0300060518775008

Информация об авторах

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Заброда Екатерина Николаевна — лаборант-исследователь рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-4993-7067;

Коломейчук Сергей Николаевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3104-3639;

Гордеев Алексей Дмитриевич — лаборант-исследователь рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-9916-9022;

Амелина Валерия Всеволодовна — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи РГПУ им. А. И. Герцена, младший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0047-3428; e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Стаброва Елена Александровна — врач клинической лабораторной диагностики Центральной клинко-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0004-4323-6205, e-mail: stabrova_ea@almazovcentre.ru;

Васильева Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая Центральной клинко-диагностической лабораторией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2115-8873, e-mail: vasilieva_eyu@almazovcentre.ru;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств Национального центра мирового уровня ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID:0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств Национального центра мирового уровня; руководитель рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyrv@yandex.ru.

Author information

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Sergey N. Kolomeichuk, PhD, Senior Research Associate, Laboratory of Genetics Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia; Researcher, Sleep Laboratory, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-3104-3639;

Ekaterina N. Zabroda, Laboratory Assistant, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4993-7067;

Alexey L. Gordeev, Laboratory Assistant, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9916-9022;

Valeria V. Amelina, PhD in Psychology, Senior lecturer, Herzen State Pedagogical University, Junior Researcher, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0047-3428; e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Elena A. Stabrova, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0004-4323-6205, e-mail: stabrova_ea@almazovcentre.ru;

Elena Y. Vasilieva, MD, PhD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Head, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-2115-8873, e-mail: vasilieva_eyu@almazovcentre.ru;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Yurii V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Research Group of Hypersomnias and Sleep-Disordered Breathing Group, World Class Research Centre for Personalized Medicine; Leading Researcher, Head, Somnology Group, Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru.

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



Ассоциация уровня гомоаргинина с показателями обеспеченности железом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина

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

Контактная информация:

Субботина Татьяна Федоровна,
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
Тел.: 8 (812) 338–71–08.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию
04.07.23 и принята к печати 15.08.23.

Резюме

Актуальность. Высокие уровни гомоаргинина (гАрг) в крови связаны с более низким риском смертности. Связь уровня гАрг с обеспеченностью железом энергетического метаболизма и транспорта кислорода до настоящего времени не была оценена. **Цель исследования** заключалась в оценке ассоциации известных биохимических показателей, включая уровни аминокислот, железа, гемоглобина крови, с содержанием гАрг у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). **Материалы и методы.** В исследование были включены 86 пациентов (33 мужчины и 53 женщины) в возрасте 60 (46–67) лет без дефицитов по фолиевой кислоте и витамину В12 из общего количества 105 обследованных пациентов с АГ. Наряду с общеклиническими показателями исследовали концентрации аминокислот: цитруллина, аргинина, серина, метионина (Мет), лизина, гАрг и общего гомоцистеина (оГци). Ассоциации признаков исследованы в процедуре множественного линейного регрессионного анализа. **Результаты.** В 30% случаев отмечены признаки дефицита железа (ДЖ), а уровень гАрг был существенно понижен более чем у половины пациентов. Ассоциации уровня гАрг с метаболитами, участвующими в трансметилировании (Мет и оГци), не выявлено. Напротив, обнаружена его ассоциация с показателями транспорта и использования железа. Корреляций уровня железа с уровнями остальных аминокислот не выявлено. Наилучшая точка разграничения высоких и низких уровней железа, согласно ROC-анализу, соответствует значению гАрг 1,55 мкМ (чувствительность 56% и специфичность 92%), что очень близко значению 1,61 мкМ гАрг, рассчитанному по границе референтного уровня железа (13 мкМ) в регрессионной модели. **Заключение.** ДЖ для обеспечения энергетического обмена часто сопутствует ССЗ и сопровождается падением уровня гАрг ниже 1,6 мкМ. Таким образом, показатель гАрг приобретает важность не только для оценки сердечно-сосудистого риска, но и как показатель влияния уровня железа на энергетический метаболизм.

Ключевые слова: гомоаргинин, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, дефицит железа

Для цитирования: Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Ассоциация уровня гомоаргинина с показателями обеспеченности железом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):292–303. doi:10.18705/1607-419X-2024-2344. EDN: RUDBGN



Association of homoarginine levels with iron sufficiency in patients with cardiovascular diseases

A. A. Zhloba, T. F. Subbotina
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Tatiana F. Subbotina,
Pavlov University,
6/8 L. Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: 8 (812) 338–71–08.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Received 4 July 2023;
accepted 15 August 2023.

Abstract

Background. Sufficiently high levels of homoarginine (hArg) in the blood are associated with the lower risk of all-cause mortality. The relationship between the level of hArg and the availability of iron for energy metabolism and oxygen transport has not yet been evaluated. **Objective.** The aim of the study was to assess the association of known biochemical parameters, including the levels of amino acids, iron, blood hemoglobin, with hArg levels in patients with arterial hypertension (HTN) and other cardiovascular diseases (CVD). **Design and methods.** The study included 86 cases (33 men and 53 women) aged 60 (46–67) years old without folic acid and vitamin B12 deficiencies out of a total of 105 examined patients with HTN. Along with routine clinical trials, the plasma concentrations of amino acids: citrulline, arginine, serine, methionine (Met), lysine, hArg, and total homocysteine (tHcy) were studied. The feature associations were investigated in the procedure of multiple linear regression analysis. **Results.** In 30 % of cases, iron deficiency was observed, and the level of hArg was significantly reduced in more than half of the patients. No association of hArg levels with metabolites involved in transmethylation (Met and tHcy) was found. On the contrary, its significant association with iron assessments was found. Correlations of iron levels with the levels of other amino acids were not found. The best delineation of high and low iron levels according to the ROC-analysis corresponds to a hArg value of 1,55 μM (56 % sensitivity and 92 % specificity), which is very close to the 1,61 μM hArg value calculated from the iron reference cutoff (13 μM) in regression model. **Conclusions.** Iron deficiency to provide energy metabolism often accompanies CVD and is accompanied by a drop in hArg levels below 1,6 μM . Thus, the hArg level becomes important not only for assessing cardiovascular risk, but also as a parameter of the iron level effect on energy metabolism.

Key words: homoarginine, arterial hypertension, cardiovascular diseases, iron deficiency

For citation: Zhloba AA, Subbotina TF. Association of homoarginine levels with iron sufficiency in patients with cardiovascular diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3):292–303. doi:10.18705/1607-419X-2024-2344. EDN: RUDBGN

Введение

Дефицит железа (ДЖ) связан с возрастом, часто сопутствует развитию гипертонической болезни, закономерно встречается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их длительной лекарственной терапией, включая использование ингибиторов ангиотензинпрев-

ращающего фермента [1–3]. В этих работах описаны тесные связи ДЖ и показателей состояния эритроцитов. Вопрос о связях ДЖ с показателями энергетического метаболизма остается открытым, несмотря на то, что железо является важнейшим участником биологического окисления.

Гомоаргинин (гArg) — эндогенная аминокислота, уровень которой снижен у пациентов с почеч-

ными заболеваниями, ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями. Более того, низкие концентрации гАрг независимо предсказывают заболеваемость и смертность у этих пациентов [4–7]. гАрг синтезируется из аргинина (Арг) и лизина (Лиз) в качестве побочного продукта с участием ключевого энзима биосинтеза креатина-аргинин: глицинаминотрансферазы (АГАТ, КФ 2.1.4.1). Эта аминокислота синтезируется в основном в почках, печени, головном мозге и тонком кишечнике, то есть в органах, которые экспрессируют АГАТ. Исследования последних лет проливают некоторый свет на причины понижения уровней гАрг при прогрессировании различных хронических заболеваний, указывая на роль печени в регуляции экспрессии АГАТ [8]. Это вызывает большой практический интерес к гАрг как к лабораторному критерию уровня обеспечения энергоемких метаболических путей и, в конечном итоге, сердечно-сосудистых рисков (ССР).

Уровни гАрг при ССЗ показывают значительную диагностическую ценность: установлено пороговое значение гАрг для высокого ССР, равное 1,69–1,80 мкМ по данным различных источников [9–11]. Связь уровня гАрг с ДЖ до настоящего времени не была оценена, несмотря на то, что общепринятые лабораторные показатели — уровни железа и гемоглобина — так же как и гАрг, связаны с метаболическими путями аэробного способа воспроизводства макроэргических соединений. Поскольку понижение уровня гАрг постоянно встречается при ССЗ и, в частности, при артериальной гипертензии (АГ) с различной коморбидностью, а ответ о связи понижения уровня гАрг с клинико-биохимической семиотикой до сих пор отсутствует, настоящее исследование представляется весьма актуальным.

Цель исследования заключалась в оценке ассоциаций известных биохимических показателей, включая уровни аминокислот, железа, гемоглобина крови, с содержанием гАрг у пациентов с АГ и другими ССЗ.

Материалы и методы

Был проведен скрининг 105 пациентов с АГ, находившихся на плановом стационарном лечении в клиниках ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных. Протокол исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Критерием включения в группу пациентов было наличие АГ (МКБ 10 I10/I11/I12/I13/I15) при расчетной скорости клубочковой фильтрации не менее 45 мл/мин/1,73 м² (соответствует критерию хронической болезни почек не выше 3А [12]). Длительность АГ составляла от 2 до 39 лет и была документирована признаками гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и/или эхокардиографии (ЭхоКГ). Критериями не-включения послужили отсутствие согласия пациента, наличие печеночной недостаточности, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, острых нарушений кровообращения и воспалительных процессов, а также состояние беременности. Образцы крови брали утром после 10-часового голодания из кубитальной вены в вакутейнеры. Для получения гемограмм использовали цельную венозную кровь с антикоагулянтом Na₂ЭДТА. Исследования проводились методом проточной цитометрии в автоматическом режиме подачи проб на гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 фирмы Beckman Coulter (США). В течение 1 часа после взятия крови проводили отделение форменных элементов путем центрифугирования (580 g, 15 минут). Образцы плазмы до анализа хранили при температуре минус 80°C. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по уровню креатинина крови с использованием формулы СКД-EPI. Концентрации фолиевой кислоты и витамина В12 определяли методом конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа с использованием наборов реагентов, согласно инструкциям производителя (Beckman Coulter Inc., США) и иммуноанализатора Access 2 Immunoassay System той же фирмы. Концентрацию общего гомоцистеина (оГци) осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано нами ранее [13]. Концентрацию аминокислот, включая цитруллин (Цит), Арг, серин (Сер), метионин (Мет), Лиз и гАрг, определяли в рамках единого анализа методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [14] после предколоночной дериватизации ортофталевым альдегидом в режиме программируемого аутосамплера хроматографической системы Ultimate 3000 (Thermo scientific, США) с впрыском реакционной смеси в подвижную фазу. На основе полученных результатов из скрининговой группы пациентов (n = 105) были последовательно исключены наблюдения с уровнем оГци > 15 мкМ (n = 15) и с дефицитом фолиевой кислоты < 7 нМ (n = 4). В оставшейся группе пациентов случаев с выраженным снижением уровня витамина В12 (< 100 пМ) не выявлено. Таким образом, в анализируемую группу были включены 86 случаев

(33 мужчины и 53 женщины) в возрасте 60 (46–67) лет без метаболических последствий генетических дефектов метилентетрагидрофолатредуктазы, тестируемых по уровню оГци, а также без выраженного фолиевого и В12-дефицита. Демографические данные, факторы риска и основные общелабораторные показатели представлены в таблице 1.

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов программ SPSS 20, Statistica 10 и PAST 3.26. Данные в таблицах и в тексте представлены в виде медианы и межквартильного размаха (если не указано иначе), учитывая существенное отклонение от нормального распределения по многим переменным (критерии Колмогорова).

Таблица 1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Показатель (РИ)	Группа пациентов в целом (n = 86)	Подгруппа мужчин (n = 33)	Подгруппа женщин (n = 53)	р-значение
Возраст, годы	60 (46–67)	60 (48–67)	59 (46–66)	0,61
САД, мм рт. ст.	130 (120–140)	130 (120–140)	130 (120–138)	0,81
ДАД, мм рт. ст.	80 (75–85)	80 (75–85)	80 (73–84)	0,95
ИМТ, кг/м ²	25,6 (23,1–28,0)	27,3 (24,6–28,7)	24,8 (22,9–27,4)	0,13
Сахарный диабет 2-го типа, n	11	7	4	0,065
ИБС, n	20	10	10	0,22
Стадия ХСН 0/1/2, n	31/29/26	13/6/14	18/23/12	0,054
Глюкоза, мМ (3,9–6,1)	5,2 (4,8–5,7)	5,3 (5,0–5,9)	5,1 (4,8–5,5)	0,068
Общий холестерин, мМ (3,1–5,2)	4,8 (3,9–5,5)	4,3 (3,3–5,3)	5,0 (4,4–5,6)	0,042
Фолиевая кислота, нМ (> 13,4)	15,0 (10,8–20,2)	10,8 (8,5–12,9)	17,7 (13,7–23,1)	0,00048
Витамин В12, пМ (133–675)	244 (160–418)	263 (136–473)	236 (175–408)	0,97
Железо, мкМ (13–32)	13,2 (7,4–17,5)	13,4 (8,2–15,8)	13,1 (5,8–18,3)	0,88
Гемоглобин, г/л (м 130–160, ж 120–145)	131 (119–141)	137 (126–153)	128 (119–138)	—
Эритроциты, × 10 ¹² /л (м 4,2–5,7, ж 3,8–5,2)	4,5 (4,1–4,8)	4,7 (4,1–5,1)	4,4 (4,1–4,6)	—
Цветной показатель (0,85–1,05)	0,89 (0,85–0,92)	0,89 (0,85–0,93)	0,88 (0,84–0,92)	0,58
Креатинин, мкМ (м 53–115, ж 53–97)	79 (66–97)	95 (77–107)	72 (65–86)	—
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (≥ 90)	78,6 (64,5–91,7)	76,9 (63,9–92,9)	80,2 (65,6–91,5)	0,86
Общий белок, г/л (65–85)	70 (66–75)	70 (66–74)	72 (67–75)	0,29
Общий билирубин, мкМ (3,4–20,5)	10,2 (8,3–13,9)	11,2 (9,4–18,2)	10,2 (7,7–13,7)	0,056
АСТ, Е/л (10–40)	18 (15–24)	21 (16–27)	17 (14–22)	0,028
АЛТ, Е/л (10–42)	15 (12–20)	17 (13–27)	14 (11–20)	0,054
СОЭ, мм/час (1–10)	16 (8–30)	19 (6–34)	16 (9–25)	0,54
СРБ мг/л (0,1–8,2)	3,0 (1,7–7,7)	3,1 (2,3–12,4)	3,0 (1,4–4,9)	0,31

Примечание: РИ — референсный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (формула СКД-EPI); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; — — сравнение не имеет смысла. Данные в таблице приведены как медиана и межквартильный размах Ме (Q1–Q3). Референсные интервалы для лабораторных показателей приведены согласно рекомендациям производителей наборов. Значимость различий между подгруппами мужчин и женщин оценивали с помощью теста Манна–Уитни (количественные данные), хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера (категориальные данные).

ва–Смирнова и Шапиро–Уилка). Для оценки различий между подгруппами пациентов применяли критерий Манна–Уитни (количественные данные), хи-квадрат Пирсона (категориальные данные, две подгруппы) и двусторонний точный тест Фишера (категориальные данные, более двух подгрупп). Корреляционный анализ проводили у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, включающей АГ и железодефицитные состояния. Ассоциации признаков исследованы в процедуре множественного линейного регрессионного анализа. Регрессионная модель строилась на основе корреляционной матрицы, скорректированной по полу и возрасту, с пошаговым включением независимых переменных в анализ. ROC-анализ проводили на основе модели, включавшей подгруппы пациентов с ДЖ и без такового. Критический уровень достоверности нулевых статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В анализируемой выборке из 86 пациентов с АГ выявлена значительная частота коморбидной патологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 20 пациентов (23 %), при этом стенокардия I и II функционального класса отмечалась у 12 и 8 пациентов соответственно (классификация Канадского сердечно-сосудистого общества). Признаки ХСН 1–2-го функционального класса выявлены у 64 %, сахарный диабет 2-го типа выявлен у 13 %, а избыточная масса тела или ожирение отмечены более чем у половины пациентов. Самые низкие уровни железа были отмечены у пациентов с ХСН. По данным таблицы 1 установлено, что анемия с уровнем гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин встречалась примерно у 25 % пациентов, при этом ДЖ по уровню сывороточного железа менее 13 мкМ выявлен у 34 % пациентов (29 случаев). Важно отметить, что по частоте коморбидной патологии, как и по большинству общелабораторных показателей, статистически значимых различий между подгруппами мужчин и женщин выявлено не было (табл. 1).

В связи с тем, что к началу исследования не были известны причины пониженного уровня гАрг (< 1,69 мкМ) как независимого фактора ССР [9–10], нами была проведена оценка связи этого показателя с широким спектром клинико-лабораторных данных. Корреляционная матрица, скорректированная по возрасту и полу (табл. 2), показывает, что статистически значимые корреляции гАрг проявляет с отдельными показателями обеспеченности железом, индексом массы тела (ИМТ), Лиз и Мет, в отличие от других проанализированных аминокислот.

Данные, приведенные в таблице 3, позволяют детализировать анемический статус пациентов по показателям гемограммы и биохимическим показателям обеспеченности железом в сравнении с принятыми референсными интервалами. Действительно, те или иные выраженные нарушения отмечались приблизительно у одной трети пациентов, а их характер (частота микроцитоза, анизоцитоза, гипохромии, наряду со снижением уровней железа и ферритина) указывает на формирование железодефицитной анемии, степень которой была в основном легкой либо умеренной. Анемию диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ [15] при уровне гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин. Анемию считали легкой при снижении содержания гемоглобина до 90 г/л, средней тяжести — при уровне гемоглобина 70–89 г/л, тяжелой — при уровне гемоглобина ≤ 69 г/л.

Медианные значения и квартили изучаемых показателей приведены в таблице 4, из которой видно, что у большинства пациентов был понижен уровень гАрг, что закономерно для АГ и других ССЗ [8–10], а также повышен уровень Цит. Показателям обмена Цит в клинике ССЗ посвящена отдельная работа [17]. Значения остальных переменных не выходили за пределы референсного диапазона, не было также существенных различий в показателях мужчин и женщин, за исключением Мет и оГци, которые были выше у мужчин.

Ассоциацию гАрг с показателями обеспеченности железом в данной выборке возможно проследить по целому ряду лабораторных показателей (табл. 2, 3). Из них в качестве основного нами был выбран уровень железа сыворотки; с ним же отмечалась и наиболее тесная корреляция гАрг. Подбор регрессионной модели для наилучшего описания зависимости был проведен в программе PAST 3.26 путем сравнения различных вариантов по критерию Акаике. Лучшие результаты (наиболее низкое значение критерия) показала полиномиальная квадратичная модель, однако линейная модель также была допустима. В соответствии с квадратичной моделью зависимость гАрг от показателя железа выражается формулой: $[гАрг] = 0,512 + 0,115 \times [Железо] - 0,0023 \times [Железо]^2$. Подстановка в формулу аргумента $[Железо] = 13$ мкМ (нижняя граница референсного интервала) дает результат $[гАрг] = 1,61$ мкМ, то есть уровень, близкий к определенному нами порогу отсечения. В дальнейшем, учитывая более четко разработанные критерии статистического анализа модели множественной линейной регрессии и ее принципиальную допустимость, мы перешли к линейной модели. Для этого на основании корреляционной матрицы (табл. 2) были

Таблица 2

**КОРРЕЛЯЦИИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
С ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ДАННЫМИ ПАЦИЕНТОВ**

Показатель		Скорректированный коэффициент корреляции r и уровень значимости p						
		гАрг	Арг	Цит	Лиз	Сер	Мет	оГци
Железо		0,365 p = 0,0021	0,207	0,192	0,162	−0,281	0,182	0,232
Гемоглобин		0,320 p = 0,0052	0,094	0,036	0,246 p = 0,022	−0,071	0,120	0,126
Ферритин		−0,063	−0,045	−0,196	0,027	−0,083	0,040	0,078
ОЖСС		−0,024	−0,070	−0,048	−0,193	−0,094	−0,090	−0,058
RDW		−0,313 p = 0,0104	−0,232 p = 0,044	−0,136	−0,187	−0,091	−0,230 p = 0,045	−0,009
ИМТ		0,246 p = 0,037	0,122	0,060	0,320 p = 0,0034	−0,156	−0,062	−0,055
Лиз		0,345 p = 0,011	0,449 p = 0,0001	0,424 p = 0,0003	–	−0,052	0,169	−0,135
Мет		0,277 p = 0,027	0,417 p = 0,0005	0,143	0,169	0,175	–	−0,094
Глюкоза		0,202	0,247 p = 0,031	0,191	0,297 p = 0,007	0,177	0,126	0,015
Общий холестерин		0,038	0,166	−0,158	0,037	−0,020	0,114	−0,132
Триглицериды		0,180	0,086	−0,013	0,203	−0,052	0,225	−0,085
Креатинин		0,125	0,263 p = 0,018	0,283 p = 0,0083	0,128	0,172	0,116	0,216 p = 0,046
pСКФ		0,019	−0,120	−0,306 p = 0,0042	−0,204	−0,001	0,050	−0,114
Белок сыв.		0,008	−0,026	−0,159	−0,015	−0,105	−0,161	0,045
Билирубин	Общ.	0,104	−0,076	0,127	0,246 p = 0,027	−0,154	0,090	0,402 p = 0,0002
	Связ.	−0,005	−0,015	0,019	0,112	−0,063	0,028	0,238 p = 0,033
	Своб.	0,122	−0,076	0,145	0,262 p = 0,018	−0,150	0,107	0,393 p = 0,0003
СРБ		−0,122	−0,140	−0,251 p = 0,030	−0,085	0,035	−0,121	−0,085
Фибриноген		−0,142	0,024	−0,200	−0,229	0,152	−0,013	0,133
АЛТ		0,171	0,078	−0,120	0,145	0,112	0,199	0,048
АСТ		0,016	0,159	0,011	0,021	0,209	0,193	0,099
СОЭ		−0,167	0,111	−0,204	−0,133	0,071	−0,024	−0,188

Примечание: гАрг — гомоаргинин; Арг — аргинин; Цит — цитруллин; Лиз — лизин; Сер — серин; Мет — метионин; оГци — общий гомоцистеин; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; RDW — ширина гистограммы распределения эритроцитов по объему; ИМТ — индекс массы тела; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов. Приведены значения коэффициентов корреляции Пирсона с поправкой на пол и возраст. Значимые корреляции выделены жирным шрифтом с указанием уровня значимости p.

**ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ И ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В СОПОСТАВЛЕНИИ С РЕФЕРЕНСНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ**

Параметр	Пол	РИ	Диапазон значений пациентов	% отклонений	
				выше РИ	ниже РИ
Гемоглобин, г/л	м	132–172 (154)	83–170 (137)	3,0	30,3
	ж	122–153 (133)	88–145 (128)	0	18,9
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	м	4,2–5,7 (5,1)	3,4–5,9 (4,7)	6,1	27,3
	ж	3,8–5,2 (4,4)	3,6–4,9 (4,4)	0	5,7
Средний объем эритроцита (MCV), фл	м	82–99 (90)	74–97 (90)	0	15,2
	ж	82–98 (91)	76–96 (89)	2,0	15,1
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	м	28,0–33,3 (30,7)	23,1–33,0 (29,5)	3,0	21,2
	ж	26,7–33,0 (30,2)	23,6–31,9 (29,4)	0	15,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	м	319–356 (338)	303–352 (327)	0	21,2
	ж	314–349 (331)	305–349 (332)	3,8	15,9
Ширина гистограммы распределения эритроцитов по объему (RDW), %	м	12,1–15,4 (13,4)	12,2–22,2 (13,8)	21,2	0
	ж	12,1–15,8 (13,4)	12,1–19,9 (13,7)	15,1	3,8
Железо сыворотки, мкМ*	м	12,5–32,2	2,6–31,5 (13,4)	5,9	39
	ж	10,7–32,2	3,9–28,6 (13,1)	0	30
Общая железосвязывающая способность, мкМ*	м	38,5–86,0	25,9–81,1 (58,6)	0	7,7
	ж	38,5–86,0	31,5–80,6 (61,9)	0	3,7
Ферритин, мкг/л*	м	23,9–336,0	6,1–625,2 (64,8)	6,7	33
	ж	11,0–307,0	4,5–724,2 (31,9)	8,3	13,0

Примечание: РИ — референсный интервал. Данные пациентов приведены как размахи значений 2,5–97,5 перцентиля от выборки; в скобках — значение медианы. Референсные интервалы для показателей гемограммы приведены по [16]; * — референсные интервалы для биохимических показателей приведены согласно рекомендациям производителей наборов.

отобраны следующие независимые переменные, не имеющие значимых корреляций между собой: железо сыворотки, Лиз, Мет и ИМТ. Основные результаты, полученные в этом анализе, представлены в таблице 5 (модель 1).

Несмотря на приемлемое качество этой модели в целом на уровне значимости $p = 0,0093$, ее недостатком является невозможность достоверно определить величину свободного члена уравнения, которая находится вблизи нуля ($B = -0,621$) при достаточно большой стандартной ошибке. Это обстоятельство несколько ограничивает практическое использование регрессионного уравнения. Возможные причины — различия в видах распределе-

ния переменных, неполное соответствие принятым критериям нормальности и различия в абсолютных значениях дисперсий. Тем не менее из результатов анализа можно сделать вывод о том, что переменные ИМТ и Мет не вносят существенного вклада в предсказание уровня гАрг. Усовершенствованная модель 2 предусматривала исключение из анализа переменных ИМТ и Мет и логарифмирование всех остальных переменных (табл. 5). Это привело к существенному увеличению уровня значимости всех коэффициентов. Подобранную модель можно выразить уравнением: $\ln[\text{гАрг}] = -3,94 + 0,41 \times \ln[\text{Железо}] + 0,37 \times \ln[\text{Лиз}]$ ($p = 1,5 \times 10^{-5}$). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,389$ указывает на то,

Таблица 4

**УРОВНИ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ (мкМ) У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И В СОПОСТАВЛЕНИИ С РЕФЕРЕНСНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ**

Показатель	РИ	Все пациенты (n = 86)	Мужчины (n = 33)	Женщины (n = 53)	p-значение
гАрг	> 1,69*	1,39 (1,04–1,96)	1,78 (1,13–2,17)	1,34 (1,00–1,83)	0,083
Арг	32–138	81 (64–103)	90 (61–117)	78 (64–103)	0,26
Цит	12–55	58 (47–70)	63 (46–70)	56 (47–67)	0,38
Лиз	83–255	195 (171–235)	214 (176–235)	190 (171–235)	0,22
Сер	65–193	107 (79–127)	108 (79–133)	107 (80–118)	0,33
Мет	6–40	27,3 (22,3–33,2)	29,7 (25,7–36,4)	26,2 (21,4–30,1)	0,033
оГци	4–12	8,1 (6,3–11,2)	9,9 (7,3–12,4)	7,2 (5,3–10,2)	0,0059

Примечание: РИ — референсный интервал; гАрг — гомоаргинин; Арг — аргинин; Цит — цитруллин; Лиз — лизин; Сер — серин; Мет — метионин; оГци — общий гомоцистеин. Данные в таблице приведены как медиана и межквартильный размах Ме (Q1–Q3); достоверность различий показателей мужчин и женщин оценивали с помощью теста Манна–Уитни; * — [9]; референсные интервалы для остальных показателей приведены по [18].

Таблица 5

**ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОДЕЛЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ
ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ УРОВНЯ ГОМОАРГИНИНА**

Модель	Характеристика модели						
	Общая сводка модели						
1. ЗП: гАрг НП: Железо, Лиз, Мет, ИМТ	R	R ²	Корр. R ²	СС	F	p	Ст. ош.
	0,535	0,286	0,212	4	3,90	0,0093	0,709
	Коэффициенты для уравнения						
		Нестандартизов. коэфф.		Стандартизов. коэфф.		t	p
		B	Ст. ош.	β	Ст. ош.		
	Св. член	–0,621	0,751			–0,827	0,41
	Лиз	0,004	0,0019	0,307	0,135	2,276	0,028
	Железо	0,033	0,014	0,308	0,133	2,320	0,025
	ИМТ	0,031	0,024	0,171	0,134	1,277	0,21
	Мет	0,003	0,012	0,038	0,136	0,280	0,78
2. ЗП: ln гАрг НП: ln Железо ln Лиз	Характеристика модели						
	Общая сводка модели						
	R	R ²	Корр. R ²	СС	F	p	Ст. ош.
	0,624	0,389	0,362	2	14,32	1,5* e^{-5}	0,403
	Коэффициенты для уравнения						
		Нестандартизов. коэфф.		Стандартизов. коэфф.		t	p
		B	Ст. ош.	β	Ст. ош.		
	Св. член	–3,942	1,113			–3,541	0,00094
	ln Железо	0,318	0,095	0,408	0,121	3,357	0,0016
	ln Лиз	0,668	0,219	0,371	0,121	3,057	0,0038

Примечание: ЗП — зависимая переменная; гАрг — гомоаргинин; НП — независимые переменные; Лиз — лизин; Мет — метионин; ИМТ — индекс массы тела; СС — степени свободы.

что переменные $\ln[\text{Железо}]$ и $\ln[\text{Лиз}]$ значительно предсказывают значение переменной $\ln[\text{гАрг}]$, объясняя около 40 % его дисперсии. При практическом использовании уравнения регрессии следует иметь в виду особенности интерпретации стандартизованного коэффициента β в случае логарифмирования всех переменных, как в нашей модели. Этот коэффициент предсказывает, на сколько процентов изменится зависимая переменная гАрг при изменении независимой переменной на 1 % при постоянстве другой независимой переменной. Достаточное качество модели 2 подтверждается отсутствием автокорреляций (значение критерия Дарбина–Уотсона 1,74 при допустимых 1,5–2,5), а также демонстрируется распределением остатков (рис. 1а, б).

При разделении пациентов на подгруппы по признаку отсутствия (контроль) или наличия ДЖ установлена существенная разница средних значений гАрг: 1,75 и 1,17 мкМ соответственно (t -критерий, $F = 3,78$, $p = 0,00067$). Это дало возможность воспользоваться ROC-анализом и установить пороговое значение уровня гАрг, ниже которого у пациентов с высокой вероятностью развивается ДЖ (рис. 2).

Площадь под кривой (95 % доверительный интервал): 0,765 (0,666–0,863), $p < 0,0001$ расценивается как хорошее качество модели [19]. Наилучшая точка разграничения соответствует значению гАрг 1,55 мкМ (чувствительность 56 % и специфичность 92 %), что очень близко к выявленной ранее пороговой точке 1,61 мкМ гАрг.

Обсуждение

Из всех изученных незаменимых участников метаболизма, поступающих в организм, наиболь-

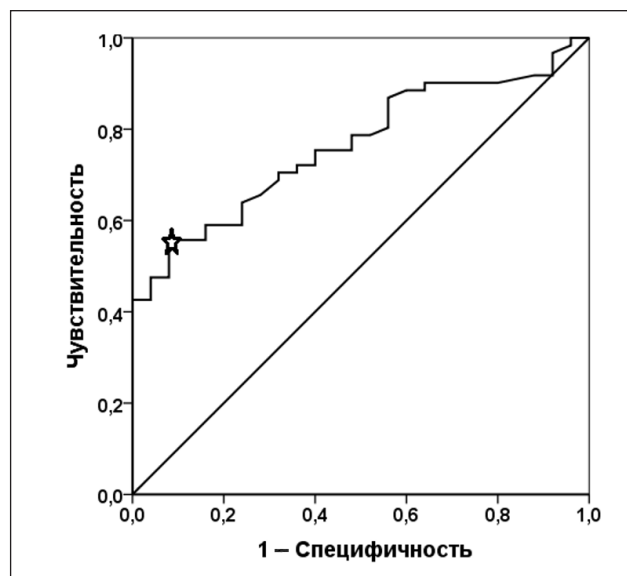


Рисунок 2. ROC-кривая диагностической способности уровня гомоаргинина плазмы в модели «пациент с артериальной гипертензией без дефицита железа — пациент с артериальной гипертензией с дефицитом железа»

Примечание: Точка J, соответствующая наибольшему расстоянию от биссектрисы до кривой, определяет значение “Cut off” уровня гомоаргинина.

шую связь с уровнем гАрг, циркулирующим в крови, проявил уровень сывороточного железа (табл. 2, 5, рис. 2). Ранее вопрос о роли веществ, поступающих в организм в связи с влиянием на уровень гАрг, не обсуждался, так как было известно, что его уровень зависит от экспрессии и активности энзима АГАТ [20]. Настоящее исследование обращает внимание на то, что недостаток железа и уровень гАрг тесно взаимосвязаны, что подтверждается прямой корреляцией. Обнаружено, что уровню железа, рав-

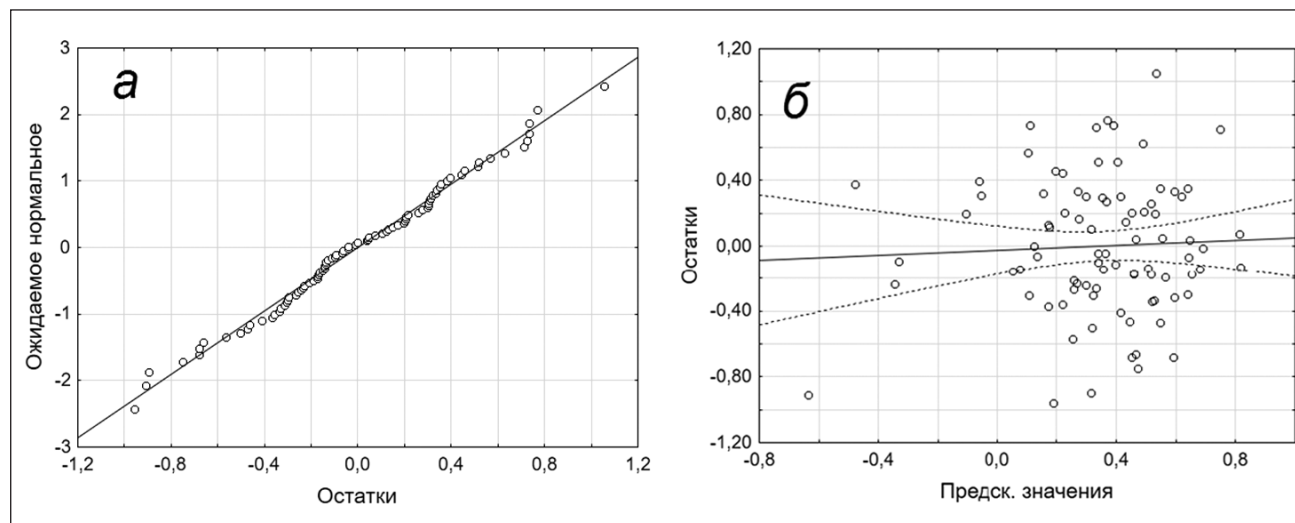


Рисунок 1. Модель 2 — нормальный вероятностный график остатков (а) и диаграмма рассеяния стандартизованных остатков с линией тренда и доверительным интервалом (б)

ному нижней границе референсного интервала в 13 мкМ у мужчин и женщин, соответствует уровень гАрг 1,61 мкМ. По-видимому, частой причиной понижения уровня гАрг является истощение участников путей переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий.

Содержание гАрг в плазме обратно коррелирует с ССР и смертностью от общих причин [4]. Исследования, проведенные в последнее пятилетие, продемонстрировали значение гАрг в качестве прогностического критерия нарастания риска смертности при хронических заболеваниях [8]. Более высокие уровни гАрг в крови связаны с более низким риском смертности [11]. Ранее в различных работах показано, что примерно такое же понижение уровня гАрг соответствует порогу возникновения высоких и очень высоких ССР у пациентов с ССЗ; в частности, понижение уровня гАрг ниже порога 1,69 мкМ соответствует нарастанию ССР [9].

Для понимания связи пониженных уровней гАрг с ССР необходимо определить метаболические детерминанты, связанные с этим состоянием. В 2013 году два независимых полногеномных исследования показали, что концентрации гАрг в плазме у людей тесно связаны с однонуклеотидными полиморфизмами в гене *AGAT*. Дальнейшие исследования определили белковый продукт этого гена как энзим АГАТ (КФ 2.1.4.1) по активности побочной реакции, протекающей с высвобождением гАрг в качестве продукта [11].

В данной работе проведена оценка влияния незаменимых факторов питания в двух моделях регрессионного анализа. Из двух основных моделей тестирования связей уровней гАрг с метаболитами пары Мет/оГци, участвующими в трансметилировании, и показателей транспорта и использования железа при эритропоэзе, высокая и сильная корреляция обнаружена для показателей использования железа. Согласно полученным нами данным, значительный вклад в механизм понижения уровня гАрг в крови вносит ДЖ, как в подгруппе мужчин, так и в подгруппе женщин. Сравнение параметров уравнений регрессии показывает наиболее тесные связи именно с уровнями железа. ДЖ часто встречается у пациентов с ССЗ. До 60% пациентов с ИБС и еще более высокая доля пациентов с ХСН или легочной гипертензией имеют ДЖ. Распространенность ДЖ увеличивается с тяжестью сердечной и почечной дисфункции [1–2, 21]. При этом ДЖ и наличие железодефицитной анемии не обязательно связаны друг с другом, то есть одно может присутствовать при отсутствии другого [22]. Скрининг концентрации гемоглобина и индексов эритроцитов недостаточен для адекватной диагностики ДЖ [21, 23]. До

настоящего времени связь между высвобождением в кровь гАрг и уровнем железа как фактором, лимитирующим процессы эритропоэза и митохондриального биологического окисления, не была известна. Известно, что переключение метаболизма с получения энергоресурсов (АТФ и других нуклеозидтрифосфатов) преимущественно окислительным фосфорилированием на частичное получение АТФ субстратным фосфорилированием в клетках опосредуется так называемыми железорегулируемыми белками [24, 25].

Настоящее исследование демонстрирует возможность использования показателя гАрг плазмы крови не только для оценки ССР, но и для определения глубины перестройки энергетического метаболизма при нарушениях обмена железа. ССР у лиц с пониженным уровнем гАрг (ниже 1,6 мкМ) и уровнем железа ниже 13 мкМ объясняют особое состояние энергетического метаболизма. Это состояние описывают в литературе как аэробное, но с торможением окислительного фосфорилирования из-за недостатка железосодержащих участников дыхательной цепи митохондрий [24]. Вероятно, при ССЗ частой причиной торможения окислительного фосфорилирования является недостаток в тканях железа. При этом основным сдерживающим фактором для образования АТФ путем окислительного фосфорилирования является не гипоксия, а недостаток железосодержащих белков в митохондриях, включая железо-серные кластеры и цитохромы. Следует отметить, что различные другие нарушения окислительного фосфорилирования, возникающие без нехватки кислорода, также возможны.

Ограничения

Настоящее исследование имеет ограничения в интерпретации данных. Нами не изучалось состояние пациентов в динамике, поэтому отсутствует возможность делать какие-либо выводы относительно скорости изменения уровней гАрг под влиянием возникновения ДЖ. Также нет оснований для выводов о возможном влиянии терапии препаратами железа на уровень гАрг. В настоящем исследовании не изучено состояние пациентов с явлениями ферроптоза или при избыточном накоплении железа в организме.

Заключение

Возрастание ССР происходит, в том числе по причине энергетических нарушений, обусловленных ДЖ, и может быть тестировано по понижению уровня гАрг. Значение нижней границы для гАрг — 1,60 мкМ — следует использовать в практической диагностике для оценки метаболических сдвигов

при ДЖ. Циркулирующие биомаркеры нарушения обмена железа и гАрг станут весьма информативным диагностическим инструментом для лучшего контроля ССЗ при remodelировании энергетического метаболизма в условиях недостатка уровня циркулирующего железа.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность менеджменту ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России за поддержку в организации исследования. / The authors express their gratitude to the management of the Pavlov University for their support in organizing the study.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания. / The study was conducted within the framework of the governmental task.

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., Лапшин А. А., Толкачева В. В., Галочкин С. А. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):844–849. doi:10.26442/00403660.2022.07.201716 [Kobalava ZhD, Lapshin AA, Tolkacheva VV, Galochkin SA. Prevalence and clinical associations of iron deficiency in patients with decompensated heart failure, depending on the diagnostic criteria used for iron deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022;94(7):844–849. doi:10.26442/00403660.2022.07.201716. In Russian].
2. Смирнова М. П., Чижов П. А. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3367. doi:10.15829/1728-8800-2023-3367 [Smirnova MP, Chizhov PA. Factors associated with iron deficiency in heart failure. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3367. doi:10.15829/1728-8800-2023-3367. In Russian].
3. Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962 [Khastieva DR, Khasanov NR. Iron deficiency in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962. In Russian].
4. Kleist CJ, Choe CU, Atzler D, Schönhoff M, Böger R, Schwedhelm W et al. Population kinetics of homoarginine and optimized supplementation for cardiovascular risk reduction. *Amino Acids*. 2022;54(6):889–896. doi:10.1007/s00726-022-03169-x
5. Atzler D, Appelbaum S, Cordts K, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T et al. Reference intervals of plasma homoarginine from the German Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(7):1231–1237. doi:10.1515/ccclm-2015-0785
6. Ravani P, Maas R, Malberti F, Pecchini P, Mieth M, Quinn R et al. Homoarginine and mortality in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients. *PLoS One*. 2013;8(9):e72694. doi:10.1371/journal.pone.0072694
7. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Om-land T, Atzler D et al. Sex-based differences in cardiometabolic biomarkers. *Circulation*. 2017;135(6):544–555. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005
8. Aghdassi A, Schwedhelm E, Atzler D, Nauck M, Kühn J-P, Kromrey M-L et al. The relationship between homoarginine and liver biomarkers: a combination of epidemiological and clinical studies. *Sci Rep*. 2023;13(1):5230. doi:10.1038/s41598-023-32363-4
9. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Тишков А. В., Рейпольская Т. Ю. Гомоаргинин в качестве лабораторного критерия риска сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350 [Zhloba AA, Subbotina TF, Tishkov AV, Reypolskaya TYu. Homoarginine as a laboratory cardiovascular risk biomarker. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350. In Russian].
10. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С. Значение определения уровня гомоаргинина у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях реваскуляризации миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(5):281–286. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286 [Zhloba AA, Subbotina TF, Molchan NS. The value of detection of homoarginine level in patients with ischemic heart disease under operations of myocardium revascularization. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(5):281–286. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286. In Russian].
11. Schwedhelm E, Song RJ, Vasan RS, van den Heuvel ER, Hannemann J, Xanthakis V et al. Association of lower plasma homoarginine concentrations with greater risk of all-cause mortality in the community: the Framingham offspring study. *J Clin Med*. 2020;9(6):2016. doi:10.3390/jcm9062016
12. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)». Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2021. ID: 469. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 [Association of Nephrologists. Clinical guidelines “Chronic kidney disease (CKD)”. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021. ID: 469. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. In Russian].
13. Zhloba AA, Subbotina TF. Homocysteinylation score of high molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–899. doi:10.1007/s00726-013-1652-4
14. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Шипаева К. А. Способ определения содержания гомоаргинина в плазме крови и других биологических жидкостях человека. Патент РФ. № 2609873; 2017 [Zhloba AA, Subbotina TF, Shipaeva KA. The way for determining the content of homoarginine in blood plasma and other biological fluids of human. Patent RF N 2609873; 2017. In Russian].
15. Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968;405:5–37. PMID:4975372
16. Казакова М. С., Луговская С. А., Долгов В. В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;57(6):43–49 [Kazakova MS, Lugovskaya SA, Dolgov VV. The reference values of indicators of total blood analysis of adult working population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;57(6):43–49. In Russian].

17. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Рейпольская Т. Ю. Уровень цитруллина крови у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением экскреторной функции почек. Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(3):133–140. doi:10.51620/0869-2084-2023-68-3-133-140 [Zhloba AA, Subbotina TF, Reypolskaya TYu. The level of blood citrulline in hypertensive patients with abnormal renal excretory function. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2023;68(3):133–140. doi:10.51620/0869-2084-2023-68-3-133-140. In Russian].

18. Клиническая оценка лабораторных тестов: справочник (пер. с англ.): под ред. Н. У. Титц. М.: Медицина, 1986. 480 с. [Clinical evaluation of laboratory tests: a reference book (translated from English). ed. by NW Tietz. M.: Medicine, 1986. 480 p. In Russian].

19. Кореновский Ю. В., Кудинов А. В., Сузопов Е. В., Поповцева А. В. Сравнение компьютерных программ для проведения описательной статистики и ROC-анализа. Медицина в Кузбассе. 2016;15(3):40–44 [Korenovsky YuV, Kudinov AV, Suzopov EV, Popovtseva AV. Comparison of computer programs for descriptive statistics and ROC-analysis. *Meditina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):40–44. In Russian].

20. Davids M, Ndika JD, Salomons GS, Blom HJ, Teerlink T. Promiscuous activity of arginine: glycine amidinotransferase is responsible for the synthesis of the novel cardiovascular risk factor homoarginine. *FEBS Lett*. 2012;586(20):3653–3657. doi:10.1016/j.febslet.2012.08.020

21. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44(1):14–27. doi:10.1093/eurheartj/ehac569

22. Sawicki KT, De Jesus A, Ardehali H. Iron metabolism in cardiovascular disease: physiology, mechanisms, and therapeutic targets. *Circ Res*. 2023;132(3):379–396. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321667

23. Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca HP. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: a review of current methods and potential marker for the outcome. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):15. doi:10.1186/s40001-022-00922-6

24. Li H, Liu Y, Shang L, Cai J, Wu J, Zhang W et al. Iron regulatory protein 2 modulates the switch from aerobic glycolysis to oxidative phosphorylation in mouse embryonic fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(20):9871–9876. doi:10.1073/pnas.1820051116

25. Kelly CJ, Couch RK, Ha VT, Bodart CM, Wu J, Huff S et al. Iron status influences mitochondrial disease progression in Complex I-deficient mice. *Elife*. 2023;12: e75825. doi:10.7554/eLife.75825

Информация об авторах

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0605-7617, e-mail: zhlobaaa@lspbgmu.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории биохимического мониторинга отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru.

Author information

Aleksandr A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-0605-7617, e-mail: zhlobaaa@lspbgmu.ru;

Tatiana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 159.9:616.8-008.6:616.127



Ассоциация типа личности Д и уровня депрессии с копинг-стратегиями у больных хроническим коронарным синдромом

А. Н. Сумин, А. В. Щеглова

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

Контактная информация:

Сумин Алексей Николаевич,
ФГБНУ «НИИ КПССЗ»,
Сосновый бул., д. 6, г. Кемерово,
Россия, 650002.
Тел.: 8 (3842) 64-44-61.
E-mail: an_sumin@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
02.02.23 и принята к печати 10.11.23.*

Резюме

Цель исследования — изучить ассоциации типа личности Д и уровня депрессии с копинг-стратегиями преодоления стресса у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** В исследование включены 112 пациентов (68 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 25 до 81 года, поступивших на плановое чрескожное коронарное вмешательство в ФГБНУ «НИИ КПССЗ». Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14. Для определения уровня тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Для оценки копинг-стратегий использовали опросники «Способы совладающего поведения» (Ways of Coping Questionnaire, WCQ) и «Индикатор стратегий преодоления стресса» (The Coping Strategy Indication, CSI). Больных разделили на группы в двух вариантах: 1) с наличием или отсутствием типа личности Д и 2) с наличием субклинической или клинической депрессии и ее отсутствием. **Результаты.** Наличие типа личности Д выявлено у 35,4% больных, отсутствие — у 64,6% пациентов. Наличие депрессии выявлено у 25,5% больных, отсутствие депрессии — у 74,5% больных. Больные с типом не-Д чаще применяли редкое использование стратегий «Самоконтроль» ($p = 0,04$) и «Бегство-избегание» по сравнению с типом Д ($p = 0,05$). Больные с депрессией чаще использовали стратегии «Разрешение проблем» (43% и 11%, $p = 0,020$), «Поиск социальной поддержки» (43% и 5%, $p = 0,001$) и «Избегание» (21% и 2%, $p = 0,012$), редко использовали «Конфронтационный копинг» (36% против 9%, $p = 0,001$), без депрессии — умеренное использование данной стратегии (66% против 43%, $p = 0,033$). Независимыми факторами, ассоциированными с типом Д, оказались уровень тревожности ($p = 0,022$), наличие депрессии ($p = 0,044$) и умеренное предпочтение копинг-стратегии «Принятие ответственности» ($p = 0,019$). Модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой ($\chi^2(3) = 19,3$, $p < 0,001$). Независимыми факторами, ассоциированными с депрессией, были уровень негативной возбудимости ($p = 0,001$) и редкое использование стратегии «Конфронтационный копинг» ($p = 0,001$). Модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой ($\chi^2(2) = 21,9$, $p < 0,001$). **Заключение.** У больных ИБС с депрессией выявлено преобладание копинг-стратегий: «Стратегия поиска социальной поддержки», «Стратегия избегания», «Стратегия

разрешения проблем» и реже — «Конфронтационный копинг». При типе личности Д реже использовали копинг-стратегию «Самоконтроль» и чаще — стратегию «Бегство-избегание».

Ключевые слова: тип личности Д, копинг-стратегии, депрессия, стресс, хронический коронарный синдром

Для цитирования: Сумин А. Н., Щеглова А. В. Ассоциация типа личности Д и уровня депрессии с копинг-стратегиями у больных хроническим коронарным синдромом. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):304–317. doi:10.18705/1607-419X-2024-2305. EDN: VWKZZA

Association of personality type D and depression level with coping strategies in patients with chronic coronary syndrome

A. N. Sumin, A. V. Shcheglova

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

Corresponding author:

Aleksey N. Sumin,
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002
Russia.
Phone: 8 (3842) 64-44-61.
E-mail: an_sumin@mail.ru

Received 2 February 2023;
accepted 10 November 2023.

Abstract

Objective. To study associations of personality type D and depression level with coping strategies for coping with stress in patients with coronary heart disease (CHD). **Design and methods.** The study included 112 patients (68 men and 45 women), aged 25 to 81 years, who were admitted for elective percutaneous coronary intervention at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. To determine the type of personality D, the DS-14 questionnaire was used. To determine the level of anxiety and depression, the hospital scale HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) was used. To evaluate coping strategies, the questionnaires “Ways of Coping Behavior” (WCQ) and “Indicator of Coping Strategies” (The Coping Strategy Indication, CSI) were used. The patients were divided into groups in two variants: 1) with the presence or absence of personality type D and 2) with the presence of subclinical or clinical depression and its absence. **Results.** The presence of personality type D was detected in 35,4 % of patients, absence — in 64,6 % of patients. The presence of depression was detected in 25,5 % of patients, the absence of depression — in 74,5 % of patients. Patients with type no-D were more likely to use rare “Self-control” strategies ($p = 0,04$) and “Escape-avoidance” compared to type D ($p = 0,05$). Patients with depression more often used the strategies of “Problem resolution” (43 % and 11 %, $p = 0,020$), “Search for social support” (43 % and 5 %, $p = 0,001$) and “Avoidance” (21 % and 2 %, $p = 0,012$), rarely used “Confrontational coping” (36 % vs. 9 %, $p = 0,001$), without depression — moderate use of this strategy (66 % vs. 43 %, $p = 0,033$). The independent factors associated with type D were the level of anxiety ($p = 0,022$), the presence of depression ($p = 0,044$) and a moderate preference for the coping strategy “Taking responsibility” ($p = 0,019$). The binary logistic regression model was statistically significant ($\chi^2(3) = 19,3$, $p < 0,001$). Independent factors associated with depression were the level of negative excitability ($p = 0,001$) and the rare use of the “Confrontational coping” strategy ($p = 0,001$). The binary logistic regression model was statistically significant ($\chi^2(2) = 21,9$, $p < 0,001$). **Conclusions.** In patients with CHD with depression, the predominance of coping

strategies was found: “Social support search strategy”, “Avoidance Strategy”, “Problem resolution Strategy” and, less often, “Confrontational coping”. With personality type D, the coping strategy “Self-control” was used less often and the “Escape-avoidance” strategy was used more often.

Key words: personality type D, coping strategies, depression, stress, chronic coronary syndrome

For citation: Sumin AN, Shcheglova AV. Association of personality type D and depression level with coping strategies in patients with chronic coronary syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):304–317. doi:10.18705/1607-419X-2024-2305. EDN: VWKZZA

Введение

Личностные особенности пациента не только играют существенную роль в его восприятии своего заболевания [1], но и могут определять другие параметры, которые учитывают в пациент-ориентированном подходе (качество жизни, предпочтения при выборе метода лечения и так далее) [2, 3]. Более того, психологические особенности пациентов могут влиять на выраженность соматических проявлений стрессовых воздействий, на развитие проявлений психологического дистресса и даже на прогноз пациентов [4, 5]. Неудивительно, что среди исследователей сохраняется интерес к изучению данной проблемы, и одним из таких направлений является тип личности Д. Данный тип личности характеризуется сочетанием двух черт — эмоциональным пессимизмом и интроверсией [6]. Исследования данного типа личности продолжаются более двух десятилетий. В настоящее время убедительно показано его негативное влияние на качество жизни при различных заболеваниях, предрасположенность таких лиц к развитию психологического дистресса (тревоги и депрессии), а также негативное влияние на прогноз при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях (прежде всего, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС)) [7–9]. Выявлены два основных механизма негативного влияния типа личности Д на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний — биологический (реализация негативного воздействия повседневного стресса на активацию нейрогормональных систем, развитие эндотелиальной дисфункции, повышение концентрации провоспалительных биомаркеров) и поведенческий (склонность к нездоровому образу жизни, недостаточное следование рекомендациям врача) [10]. Исследования, направленные на коррекцию негативного влияния типа личности Д на прогноз, столкнулись с определенными проблемами, — изменить склонность больных к нездоровому стилю жизни трудно было без влияния на их личностные особенности, а тип личности Д оказался стабилен во времени [11] и практически не менялся даже при активных реабилитационных мероприятиях с участием психолога [12]. Поэтому внимание исследователей привлека-

ли воздействия с коррекцией негативных последствий стресса для больного. Стратегии преодоления стресса (или копинг-стратегии) при типе личности Д стали изучать как у здоровых лиц [13–15], так и при различных заболеваниях [16, 17], в том числе и у больных с сердечно-сосудистой патологией [18, 19]. В то же время известно, что наличие депрессии у больных ИБС обладает схожим негативным влиянием на качество жизни [20] и прогноз [21]. Тем не менее оценка копинг-стратегий у больных ИБС при наличии депрессии до сих пор практически не изучена, лишь единичные публикации посвящены данному вопросу [22]. Это послужило основой для настоящего **исследования, целью** которого было изучение ассоциации типа личности Д и уровня депрессии с копинг-стратегиями преодоления стресса у больных ИБС.

Материалы и методы

В исследование было включено 112 больных ИБС (45 мужчин и 67 женщин, возраст $62,9 \pm 1,0$ год, от 25 до 81 года), поступивших в отделение хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и электрокардиостимуляции ФГБНУ «НИИ КПССЗ» для проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в период с октября 2020 года по октябрь 2021 года. Критерии включения были следующие: стабильная ИБС, планируемое ЧКВ, способность адекватно выполнить анкетирование, подписание добровольного информированного согласия. Критерии исключения из исследования: острый коронарный синдром, тяжелые сопутствующие заболевания, неспособность понять и/или выполнить процедуры протокола исследования, отказ пациента от начала или продолжения исследования. Исследование было согласовано с Этическим комитетом института и проводилось в соответствии с Хельсинкским соглашением всемирной медицинской ассоциации.

На догоспитальном этапе и в стационаре больным проводилось стандартное предоперационное обследование, результаты которого были получены из информационной системы ФГБНУ «НИИ КПССЗ» и медицинских карт пациентов. В ходе обследования проводилось дополнительное анкетиро-

рование пациентов. Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14, состоящий из 14 вопросов, включающий подшкалы NA («негативная возбудимость») и SI («социальная подавленность») [23]. При наличии 10 баллов и выше по каждой из шкал диагностировали тип личности Д. Для определения уровня тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют четыре варианта ответа. Чем больше общий балл, тем сильнее выражены симптомы тревоги или депрессии. При наличии 8–10 баллов определяли субклинически выраженную тревогу/депрессию; при 11 баллах и выше — клинически выраженную тревогу/депрессию.

Для оценки копинг-стратегий были использованы опросники «Способы совладающего поведения» (Ways of Coping Questionnaire, WCQ) и «Индикатор стратегий преодоления стресса» (The Coping Strategy Indication, CSI). Подробно применение и трактовка данных опросников описаны нами ранее [24].

Опросник «Способы совладающего поведения» (Ways of Coping Questionnaire, WCQ), разработанный S. Folkman и R. Lazarus, в адаптации Л. И. Вассермана и соавторов [25] применяли для диагностирования копинг-стратегий. Опросник содержит пятьдесят различных вариантов поведения в проблемной или трудной жизненной ситуации. В зависимости от того, как часто испытуемый использует описываемый вариант поведения, ему предлагаются утверждения «никогда», «редко», «иногда», «часто». Эти утверждения оцениваются по 4-балльной системе и сгруппированы в следующие шкалы: «Конфронтационный копинг», «Планирование решения проблемы», «Самоконтроль», «Положительная переоценка», «Принятие ответственности», «Дистанцирование», «Поиск социальной поддержки», «Бегство-избегание». Конфронтационный копинг предполагает агрессивное поведение с целью изменения положения дела, враждебность, готовность к риску. Для копинг-стратегии «Планирование решения проблемы» характерна деятельность, включающая анализ, разработку алгоритмов решения проблемы. Копинг-стратегии «Самоконтроль» свойственны усилия по регулированию и управлению своими эмоциями и действиями. Для копинг-стратегии «Положительная переоценка» присущи усилия по поиску положительных моментов в проблемной или трудной жизненной ситуации. Копинг-стратегия «Принятие ответственности» — это осознание собственной роли в возникновении проблемы и возможные способы ее решения.

Копинг-стратегия «Дистанцирование» предполагает усилия по отделению себя от проблемной ситуации и снижению ее значимости. Копинг-стратегия «Поиск социальной поддержки» — это обращение к окружающим за помощью. Для копинг-стратегии «Бегство-избегание» характерны усилия, которые направлены к уходу от трудной жизненной ситуации. Обработку «сырых» показателей осуществляли путем перевода в стандартные Т-баллы. Кроме того, степень выраженности для больного той или иной копинг-стратегии определялась как редкое использование, либо умеренное использование, либо выраженное предпочтение соответствующей стратегии.

С помощью опросника «Индикатор стратегий преодоления стресса» (The Coping Strategy Indication, CSI; адаптация Н. А. Сирота и соавторов [26]) определяли доминирующие копинг-стратегии личности. Эта методика позволяет выделить три группы основополагающих копинг-стратегий: «Разрешение проблем», когда человек выявляет проблему и находит эффективные способы ее решения; «Поиск социальной поддержки» — обращение к окружающим и за эмоциональной помощью (сочувствие, понимание), и за информационной помощью (полезная информация, совет), и за материальной поддержкой; стратегия «Избегание», способствующая снижению эмоционального напряжения путем ухода от проблемной ситуации. В опроснике 33 суждения, на которые респондент дает следующие варианты ответа: полностью согласен, согласен, не согласен. Ответы оцениваются по 3-балльной системе. Шкалам присуждаются различные уровни использования доминирующих копинг-стратегий: очень низкий, низкий, средний, высокий.

Дальнейший анализ проводился при разделении больных на группы в двух вариантах: 1) с наличием или отсутствием типа личности Д и 2) с наличием субклинической или клинической депрессии (8 и более баллов по шкале HADS) и ее отсутствием (менее 8 баллов по шкале HADS). При таком разделении на группы анализировали преобладающие копинг-стратегии у больных с типом Д или наличием депрессии по сравнению с больными без таких проявлений психологического дистресса.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS 17.0. Проверка распределения количественных переменных на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$), при отличном от нормального распределения — в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го процентилей). Для сравнения двух

групп применяли t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки факторов, ассоциированных с наличием типа личности Д и субклинической или клинической депрессии, был проведен множественный логистический регрессионный анализ (метод Forward Stepwise LR). В качестве независимых переменных в модели были включены клинические факторы копинг-стратегии, полученные в опроснике WSQ, а также наличие депрессии, уровень депрессии и тревоги по данным опросника HADS (для модели с типом личности Д) или наличие типа Д, баллы по шкалам NA и SI (для модели с депрессией). Уровень критической значимости (p) был принят 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена общая клиническая характеристика обследованных нами больных ИБС перед проведением ЧКВ. У пациентов часто встречалась сопутствующая артериальная гипертензия (в 86 % случаев), более половины из них перенесли ранее инфаркт миокарда (57 %), стенокардия II–III функционального класса выявлена у 75 % пациентов. Выраженность хронической сердечной недостаточности была невысокой (0–I стадии) у 60 % больных. У пациентов преобладали поражение одной (71 %) и двух коронарных артерий (22 %). При сопоставлении больных с наличием либо отсутствием типа личности Д по клиническим показателям отличия были выявлены только по частоте сахарного диабета — в группе больных с типом Д он выявлен в 35 % случаев, в группе без типа Д — в 15 % ($p = 0,018$). В свою очередь, у больных с депрессией чаще встречалась хроническая сердечная недоста-

точность IIВ стадии по сравнению с больными без депрессии ($p = 0,023$). По остальным клиническим параметрам группы с различными проявлениями психологического дистресса между собой не различались.

Средние баллы по подшкалам опросников DS-14 и HADS среди всей когорты обследованных представлены на рисунке 1. Наличие типа личности Д выявлено у 40 больных, отсутствие — у 73 пациентов. У больных с типом личности Д отмечены более высокий уровень тревоги (5,0 против 4,0 баллов, $p = 0,010$) и депрессии (7,0 против 5,0 баллов, $p < 0,001$) по сравнению с больными без типа личности Д. По данным опросника HADS, наличие субклинической и клинической депрессии (8 баллов и выше) выявлено у 28 больных, отсутствие депрессии — у 82 больных. У больных с депрессией чаще выявляли тип личности Д (57 % против 27 %, $p = 0,003$) и более высокий уровень негативной возбудимости по шкале NA (13,0 против 9,3 баллов, $p < 0,001$) по сравнению с больными без депрессии.

На рисунках 2 и 3 представлены средние значения подшкал копинг-стратегий изученных опросников в зависимости от наличия/отсутствия типа личности Д и депрессии. Ни по одной шкале эти показатели не различались в группах с типом личности Д и его отсутствием или в группе больных с депрессией и ее отсутствием. При более детальной оценке копинг-стратегий с выделением частоты использования той или иной стратегии преодоления стресса отличия уже были выявлены. Так, больные в группе с типом не-Д чаще применяли редкое использование стратегий «Самоконтроль» ($p = 0,04$) и «Бегство-избегание» по сравнению с типом Д

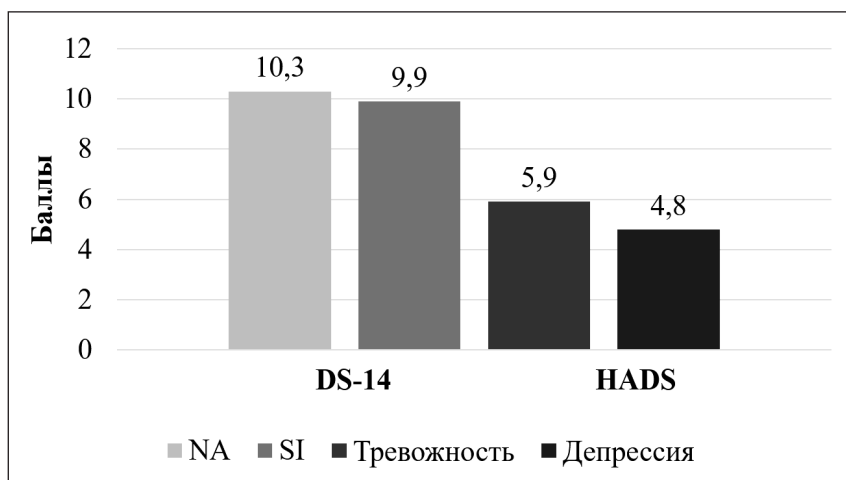


Рисунок 1. Значения шкал DS-14 и HADS у больных ишемической болезнью сердца (в целом по всей когорте)

Примечание: DS-14 — опросник для определения типа личности Д; HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); NA — негативная возбудимость; SI — социальное подавление.

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Показатель	n = 112
Мужчины, n (%)	45 (41)
Возраст, годы	62,9 ± 1,0
Индекс массы тела, кг/м ²	25,2 ± 0,4
Инвалидность, n (%)	34 (30)
Работающие, n (%)	44 (40)
Курение, n (%)	51 (46)
Артериальная гипертензия, n (%)	93 (86)
Сахарный диабет, n (%)	25 (23)
Инсульт в анамнезе, n (%)	10 (9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	62 (57)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	10 (9)
Каротидная эндартерэктомия в анамнезе, n (%)	3 (3)
Функциональный класс стенокардии, n (%)	16 (15)
I, n (%)	12 (11)
II, n (%)	67 (61)
III n (%)	15 (14)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	7 (6)
I, n (%)	58 (54)
IIA, n (%)	41 (38)
IIБ, n (%)	4 (4)
Стенозы 1 коронарной артерии, n (%)	78 (71)
Стенозы 2 коронарных артерий, n (%)	24 (22)
Стенозы 3 коронарных артерий, n (%)	9 (8)
Стеноз ствола левой коронарной артерии, n (%)	2 (2)
Общий холестерин, Ме (LQ; UQ) ммоль/л	4,15 [3,4; 4,85]
Липопротеины высокой плотности, Ме (LQ; UQ) ммоль/л	1,26 [0,93; 1,77]
Липопротеины низкой плотности, Ме (LQ; UQ) ммоль/л	2,67 [1,75; 3,84]
Триглицериды, Ме (LQ; UQ) ммоль/л	1,4 [1,1; 1,9]
Мочевина, Ме (LQ; UQ) мкмоль/л	6,85 [5,75; 8,2]
Креатинин, Ме (LQ; UQ) мкмоль/л	84,5 [75,0; 99,5]
Глюкоза, Ме (LQ; UQ) ммоль/л	6,35 [5,15; 7,7]

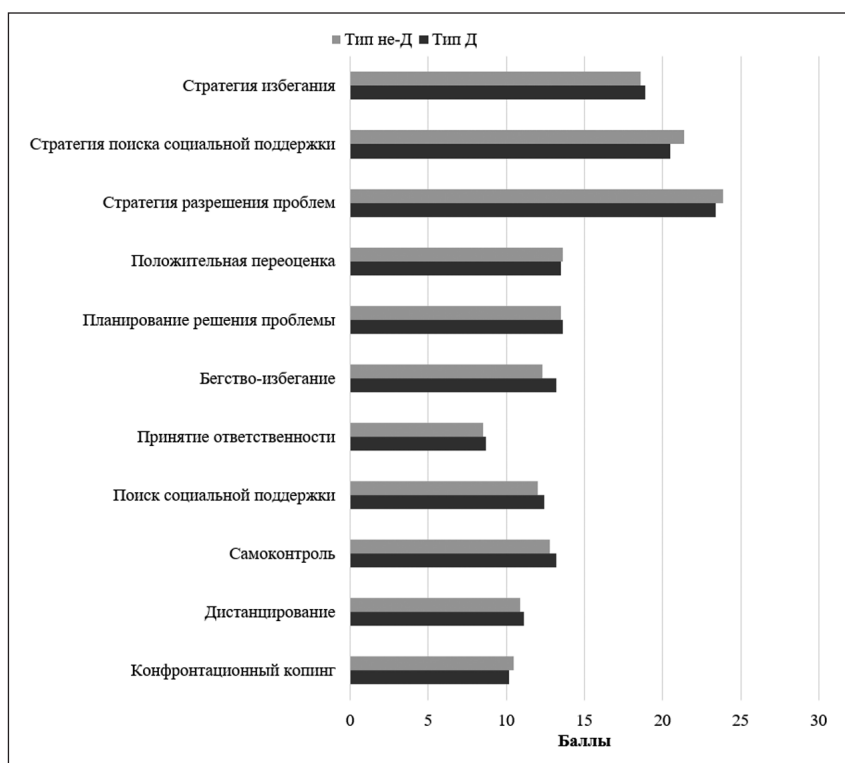


Рисунок 2. Значения шкал опросников «Способы совладающего поведения Лазаруса» и «Индикатор копинг-стратегий Амирхана» у больных ишемической болезнью сердца с типом личности Д и при его отсутствии

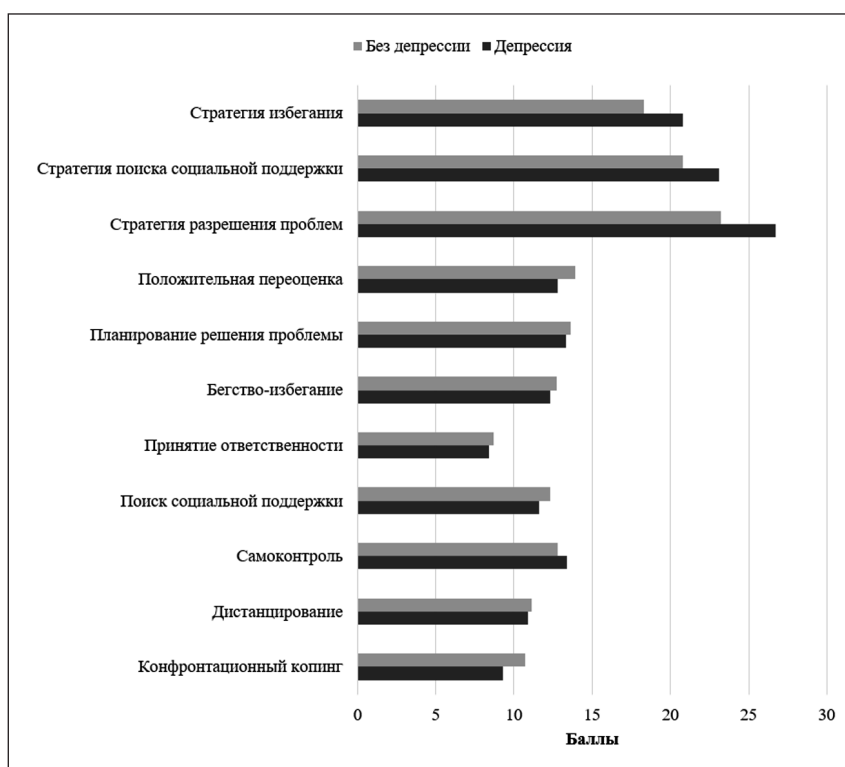


Рисунок 3. Значения шкал опросников «Способы совладающего поведения Лазаруса» и «Индикатор копинг-стратегий Амирхана» у больных ишемической болезнью сердца с наличием/отсутствием депрессии

($p = 0,05$) (табл. 2) по данным опросника WSQ. Тем не менее частота использования различных копинг-стратегий в опроснике Амирхана в группах с типом Д и без него не отличалась (табл. 4).

Различия в использовании стратегий преодоления стресса в группах с наличием или отсутствием депрессии оказались более выраженными. Для больных с депрессией более характерным оказалось редкое использование стратегии «Конфронтационный копинг» (36 % против 9 %, $p = 0,001$), для больных без депрессии — умеренное использование данной стратегии (66 % против 43 %, $p = 0,033$) (табл. 3). По данным опросника Амирхана, у больных с депрессией отмечены высокие уровни использования стратегий «Разрешение проблем» (43 % и 11 %, $p = 0,020$), «Поиск социальной поддержки» (43 % и 5 %, $p = 0,001$) и «Избегание» (21 % и 2 %, $p = 0,012$) по сравнению с пациентами без депрессии (табл. 5).

По данным множественной логистической регрессии, при включении в модель результатов опросников WSQ, HADS и клинических факторов (табл. 6) независимыми факторами, ассоциированными с наличием типа личности Д, оказались уровень тревожности ($p = 0,022$), наличие депрессии ($p = 0,044$) и умеренное предпочтение копинг-стратегии «Принятие ответственности» ($p = 0,019$). Модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой ($\chi^2(3) = 19,3$, $p < 0,001$), она объясняла 24,9 % (Nagelkerke R^2) вариативности наличия типа личности Д и корректно классифицировала 69,8 % случаев.

В модель для депрессии были включены, помимо клинических факторов и результатов опросника WSQ, сведения о наличии типа личности Д и значения подшкал опросника DS-14. С наличием депрессии были независимо ассоциированы уровень негативной возбудимости ($p = 0,001$) и редкое использование стратегии «Конфронтационный копинг». Модель бинарной логистической регрессии была статистически значимой и в этом случае ($\chi^2(2) = 21,9$, $p < 0,001$), при этом объясняла 30,6 % (Nagelkerke R^2) вариативности наличия типа личности Д и корректно классифицировала 79,8 % случаев.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано преобладание следующих копинг-стратегий у лиц с депрессией: «Стратегия поиска социальной поддержки», «Стратегия избегания», «Стратегия разрешения проблем» и реже — «Конфронтационный копинг». У больных с типом личности Д различия в способах преодоления стресса оказа-

лись менее выраженными: они реже использовали копинг-стратегию «Самоконтроль» и чаще — стратегию «Бегство-избегание».

Последний факт оказался вполне ожидаемым. Ранее для лиц с типом личности Д при изучении копинг-стратегий, как правило, выявляли дезадаптивные способы преодоления стресса. Так, среди молодых здоровых лиц было показано, что с типом личности Д была ассоциирована копинг-стратегия «Бегство-избегание», а с типом не-Д — стратегия «Положительная переоценка» [24]. У больных ИБС также отмечены сходные показатели — чаще встречались стратегии преодоления стресса «Избегание», «Принятие-смирение» [19] и «Перекладывание ответственности» [22], реже — «Конфронтация» [19] и «Планирование» [22]. Различия в выраженности и конкретных проявлениях неадекватных копинг-стратегий в данном и ранее проведенных исследованиях могут быть объяснены как влиянием этнических и культурных особенностей, так и влиянием возраста и наличия сердечно-сосудистого заболевания. Например, для жителей Китая традиционная установка «чувствовать себя непринужденно при любых обстоятельствах» может способствовать использованию стратегии «Принятие-смирение» среди китайских пациентов. Соответственно, пациенты с типом Д определяют болезнь как стрессовую неконтролируемую ситуацию, они чувствуют себя безнадежными, склонны воспринимать болезнь как конец жизни. В связи с этим они не готовы обращаться за лечением и поддержкой, что может объяснять их плохую приверженность к лечению [18].

У больных с наличием депрессии дезадаптивные копинг-стратегии были более выражены. Прежде всего следует отметить стратегию «Бегство-избегание», которая в предыдущих исследованиях была характерна именно для больных с типом личности Д. До настоящего времени практически нет данных о копинг-стратегиях у больных ИБС с наличием депрессии. Возможно, это объясняется преимущественным использованием медикаментозных методов коррекции депрессивных симптомов у данной категории больных [27] и меньшей успешностью поведенческих воздействий [28]. В недавнем исследовании D. Yamaguchi и соавторов (2020) было показано, что наличие депрессии ассоциировано с низким уровнем использования стратегии планирования [22].

Каково возможное клиническое значение данного исследования? Прежде всего хочется отметить, что для больных ИБС после проведения ЧКВ именно через неадекватные копинг-стратегии реализовалось неблагоприятное прогностическое влияние типа личности Д [19]. С другой сторо-

**СПОСОБЫ СОВЛАДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ ЛАЗАРУСА
У БОЛЬНЫХ С ТИПОМ ЛИЧНОСТИ Д И ПРИ ЕГО ОТСУТСТВИИ**

Показатель	Тип Д (n = 40)	Тип не-Д (n = 73)	P ₁	P ₂
Конфронтационный копинг				
Редкое использование стратегии, n (%)	5 (12,5)	13 (17,8)	0,225	0,46
Умеренное использование стратегии, n (%)	27 (67,5)	39 (53,4)		0,14
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	7 (17,5)	20 (27,4)		0,23
Дистанцирование				
Редкое использование стратегии, n (%)	10 (13,7)	4 (10,0)	0,541	0,56
Умеренное использование стратегии, n (%)	41 (56,2)	21 (52,5)		0,71
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	14 (35,0)	21 (28,8)		0,49
Самоконтроль				
Редкое использование стратегии, n (%)	0	7 (9,6)	0,429	0,04
Умеренное использование стратегии, n (%)	15 (37,5)	23 (31,5)		0,51
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	23 (57,5)	42 (57,5)		0,99
Поиск социальной поддержки				
Редкое использование стратегии, n (%)	2 (5,0)	10 (13,7)	0,244	0,15
Умеренное использование стратегии, n (%)	19 (47,5)	31 (42,5)		0,61
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	18 (45,0)	31 (45,0)		0,79
Принятие ответственности				
Редкое использование стратегии, n (%)	4 (10,0)	17 (23,3)	0,139	0,08
Умеренное использование стратегии, n (%)	35 (87,5)	54 (74,0)		0,09
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	0	1 (1,4)		0,45
Бегство-избегание				
Редкое использование стратегии, n (%)	1 (2,5)	10 (13,7)	0,227	0,05
Умеренное использование стратегии, n (%)	14 (34,3)	25 (34,3)		0,93
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	24 (60,0)	37 (50,68)		0,34
Планирование решения проблемы				
Редкое использование стратегии, n (%)	1 (2,5)	4 (5,5)	0,267	0,46
Умеренное использование стратегии, n (%)	11 (27,5)	24 (32,9)		0,55
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	27 (67,5)	44 (60,3)		0,44
Положительная переоценка				
Редкое использование стратегии, n (%)	2 (5,0)	6 (8,22)	0,434	0,52
Умеренное использование стратегии, n (%)	12 (30,0)	25 (34,3)		0,64
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	25 (62,5)	41 (56,2)		0,51

Примечание: P₁ — уровень значимости для стратегии в целом; P₂ — уровень значимости для отдельных вариантов использования стратегии.

Таблица 3

**СПОСОБЫ СОВЛАДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ ЛАЗАРУСА В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НАЛИЧИЕМ/ОТСУТСТВИЕМ ДЕПРЕССИИ**

Показатель	Наличие депрессии (n = 28)	Отсутствие депрессии (n = 82)	P ₁	P ₂
Конфронтационный копинг				
Редкое использование стратегии, n (%)	10 (36)	7 (9)	0,003	0,001
Умеренное использование стратегии, n (%)	12 (43)	54 (66)		0,033
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	6 (21)	21 (26)		0,659
Дистанцирование				
Редкое использование стратегии, n (%)	3 (11)	10 (12)	0,972	0,835
Умеренное использование стратегии, n (%)	16 (57)	46 (56)		0,924
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	9 (32)	26 (32)		0,966
Самоконтроль				
Редкое использование стратегии, n (%)	0	6 (7)	0,771	0,143
Умеренное использование стратегии, n (%)	10 (36)	28 (34)		0,881
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	17 (61)	48 (59)		0,840
Поиск социальной поддержки				
Редкое использование стратегии, n (%)	4 (14)	7 (9)	0,286	0,383
Умеренное использование стратегии, n (%)	12 (43)	38 (46)		0,750
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	12 (43)	37 (45)		0,836
Принятие ответственности				
Редкое использование стратегии, n (%)	8 (29)	12 (15)	0,336	0,100
Умеренное использование стратегии, n (%)	20 (71)	69 (84)		0,141
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	0	1 (1)		0,559
Бегство-избегание				
Редкое использование стратегии, n (%)	3 (11)	7 (9)	0,497	0,730
Умеренное использование стратегии, n (%)	12 (43)	27 (33)		0,345
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	13 (46)	48 (59)		0,268
Планирование решения проблемы				
Редкое использование стратегии, n (%)	2 (7)	2 (2)	0,237	0,253
Умеренное использование стратегии, n (%)	6 (21)	27 (33)		0,174
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	20 (71)	51 (62)		0,380
Положительная переоценка				
Редкое использование стратегии, n (%)	2 (7)	5 (6)	0,401	0,846
Умеренное использование стратегии, n (%)	12 (43)	25 (30)		0,234
Выраженное предпочтение стратегии, n (%)	14 (50)	52 (63)		0,213

Примечание: P₁ — уровень значимости для стратегии в целом; P₂ — уровень значимости для отдельных вариантов использования стратегии.

**ИНДИКАТОР КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ АМИРХАНА
У БОЛЬНЫХ С ТИПОМ ЛИЧНОСТИ Д И ПРИ ЕГО ОТСУТСТВИИ**

Показатель	Тип Д (n = 40)	Тип не-Д (n = 73)	P ₁	P ₂
Стратегия разрешения проблем				
Очень низкий уровень использования стратегии, n (%)	0	0	0,577	–
Низкий уровень использования стратегии, n (%)	13 (29,5)	15 (20,5)		0,43
Средний уровень использования стратегии, n (%)	27 (61,3)	44 (60,2)		0,88
Высокий уровень использования стратегии, n (%)	4 (9,1)	13 (17,8)		0,38
Стратегия поиска социальной поддержки				
Очень низкий уровень использования стратегии, n (%)	6 (13,6)	5 (6,8)	0,776	0,31
Низкий уровень использования стратегии, n (%)	4 (9,1)	10 (13,6)		0,65
Средний уровень использования стратегии, n (%)	29 (65,9)	49 (67,1)		0,99
Высокий уровень использования стратегии, n (%)	4 (9,1)	8 (11,0)		0,84
Стратегия избегания				
Очень низкий уровень использования стратегии, n (%)	8 (18,2)	13 (17,8)	0,539	0,9
Низкий уровень использования стратегии, n (%)	32 (71,7)	55 (75,3)		0,72
Средний уровень использования стратегии, n (%)	2 (4,5)	0		0,14
Высокий уровень использования стратегии, n (%)	2 (4,5)	3 (4,1)		0,95

Примечание: P₁ — уровень значимости для стратегии в целом; P₂ — уровень значимости для отдельных вариантов использования стратегии.

ны, высказывается предположение, что через поведенческие воздействия на неадекватные копинг-стратегии возможно нивелировать неблагоприятное влияние типа личности Д на прогноз [29], хотя для подтверждения этого предположения требуется проведение соответствующих исследований. Следует отметить, что попытки повлиять на распространенность типа личности Д у больных не увенчались успехом, он стабилен во времени [12]. Тем не менее в многоцентровом исследовании SPIRR-CAD было показано, что программа психотерапии оказалась особенно эффективной у больных ИБС с типом личности Д для уменьшения выраженности депрессивных симптомов [28], что позволяет предположить перспективность продолжения исследований в данной области. Также есть данные, что добавление стратегий «Обучение и копинг» улучшило приверженность больных к курсу кардиологической амбулаторной реабилитации [30]. Значимость оценки копинг-стратегий у больных ИБС с наличием депрессии различной выраженности еще предстоит изучить, эти данные могут помочь в разработке программ поведенческих воз-

действий, особенно в отношении планирования поведения против стрессоров [22].

Ограничения исследования: субъективная оценка больными своего состояния с помощью опросников могла повлиять на адекватную оценку как наличия типа личности Д, так и на уровень выявленных признаков тревоги и депрессии. Кроме того, поперечный характер исследования не позволяет сделать заключение о причинно-следственной связи типа личности Д и депрессии с копинг-стратегиями.

Заключение

У больных ИБС при обследовании перед проведением ЧКВ тип личности Д выявлен у 35,4 % больных, субклинический и клинический уровень депрессии по данным опросника HADS — в 25 % случаев. У больных с депрессией выявлено преобладание следующих копинг-стратегий: «Стратегия поиска социальной поддержки», «Стратегия избегания», «Стратегия разрешения проблем» и реже — «Конфронтационный копинг». При типе личности Д у больных ИБС различия в способах преодоления стресса оказались менее выраженными: они реже

Таблица 5

**ИНДИКАТОР КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ АМИРХАНА
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НАЛИЧИЕМ/ОТСУТСТВИЕМ ДЕПРЕССИИ**

Показатель	Наличие депрессии (n = 28)	Отсутствие депрессии (n = 82)	P ₁	P ₂
Стратегия разрешения проблем				
Очень низкий уровень использования стратегии, n (%)	0	0	0,033	-
Низкий уровень использования стратегии, n (%)	8 (28,5)	18 (22)		0,575
Средний уровень использования стратегии, n (%)	8 (28,5)	55 (67)		0,027
Высокий уровень использования стратегии, n (%)	12 (43)	9 (11)		0,020
Стратегия поиска социальной поддержки				
Очень низкий уровень использования стратегии, n (%)	6 (21)	6 (7)	0,004	0,204
Низкий уровень использования стратегии, n (%)	2 (7)	11 (13)		0,811
Средний уровень использования стратегии, n (%)	8 (29)	61 (75)		0,006
Высокий уровень использования стратегии, n (%)	12 (43)	4 (5)		0,001
Стратегия избегания				
Очень низкий уровень использования стратегии, n (%)	3 (11)	16 (20)	0,006	0,457
Низкий уровень использования стратегии, n (%)	16 (57)	64 (78)		0,223
Средний уровень использования стратегии, n (%)	3 (11)	0		0,019
Высокий уровень использования стратегии, n (%)	6 (21)	2 (2)		0,012

Примечание: P₁ — уровень значимости для стратегии в целом; P₂ — уровень значимости для отдельных вариантов использования стратегии.

Таблица 6

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д ИЛИ ДЕПРЕССИИ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ БИНАРНОЙ
ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ (МЕТОД FORWARD STEPWISE LR)**

Показатель	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Тип личности Д						
Умеренное предпочтение стратегии «Принятие ответственности»	1,727	0,735	5,514	1	0,019	5,623
Уровень тревожности в баллах	0,184	0,080	5,247	1	0,022	1,202
Наличие депрессии	1,159	0,576	4,041	1	0,044	3,186
Constant	-3,408	0,881	14,970	1	0,000	0,033
Депрессия						
Негативная возбудимость	0,237	0,070	11,509	1	0,001	1,267
Редкое использование стратегии «Конфронтационный копинг»	2,081	0,693	9,018	1	0,003	8,011
Constant	-4,136	0,933	19,645	1	0,000	0,016

использовали копинг-стратегию «Самоконтроль» и чаще — стратегию «Бегство-избегание». Выявленные дезадаптивные копинг-стратегии позволят выработать программы поведенческих воздействий у данной категории больных, направленные как на улучшение их приверженности к лечению, так и на улучшение прогноза.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают особую благодарность студентам ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России: Аньчиковой М. И., Федоровой Д. Н., Шабалиной К. А., Дулуш В. Х. за оказанную помощь при проведении данного исследования. / The authors express special gratitude to the students of the Kemerovo State Medical University: An'chkova M. I., Fedorova D. N., Shabalina K. A., Dulush V. H. for their assistance in conducting this study.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований Сибирского отделения Российской академии наук в рамках темы фундаментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПССЗ» № 0419–2022–0002 «Разработка инновационных моделей управления риска развития заболеваний системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий оказания медицинской помощи в промышленном регионе Сибири». / The work was carried out with the support of the Comprehensive Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the topic of fundamental research of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419–2022–0002 “Development of innovative models for managing the risk of developing 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 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. Солодухин А. В., Малева О. В., Кухарева И. Н., Серый А. В., Трубникова О. А. Поведенческие особенности пациентов, планируемых на коронарное шунтирование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):14–20. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-14-20 [Solodukhin AV, Maleva OV, Kukhareva IN, Seryy AV, Trubnikova OA. Behavioral patterns in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Kompleksnyye Problemy Serdechno-sosudistykh Zabolevaniy* = Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4):14–20. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-14-20. In Russian].
2. Ji W, Sang C, Zhang X, Zhu K, Bo L. Personality, preoperative anxiety, and postoperative outcomes: a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):12162. doi:10.3390/ijerph191912162
3. Park YM, Kim HY, Kim JY, Kim SR, Choe YH. Relationship between type D personality, symptoms, cancer stigma, and quality of life among patients with lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2022;57:102098. doi:10.1016/j.ejon.2022.102098
4. Tunheim K, Dammen T, Baardstu S, Moum T, Munkhaugen J, Papageorgiou C. Relationships between depression, anxiety, type D personality, and worry and rumination in patients with coronary heart disease. *Front Psychol*. 2022;13:929410. doi:10.3389/fpsyg.2022.929410
5. Yao J, Wu H, Ma Y, Xie W, Lian X, Chen X. The negative affectivity dimension of Type D personality associated with increased risk for acute ischemic stroke and white matter hyperintensity. *J Psychosom Res*. 2022;160:110973. doi:10.1016/j.jpsychores.2022.110973
6. Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC, Brutsaert DL. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet*. 1996;347(8999):417–421. doi:10.1016/s0140-6736(96)90007-0
7. Wang Y, Gao X, Zhao Z, Li L, Liu G, Tao H et al. The combined impact of Type D personality and depression on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Psychol Med*. 2021;1–11. doi:10.1017/S0033291721002932
8. Raykh OI, Sumin AN, Korok EV. The influence of personality type D on cardiovascular prognosis in patients after coronary artery bypass grafting: data from a 5-year-follow-up study. *Int J Behav Med*. 2022;29(1):46–56. doi:10.1007/s12529-021-09992-y
9. Kauw D, Schoormans D, Sieswerda GT, Van Melle JP, Vliegen HW, Van Dijk APJ et al. Type D personality associated with increased risk for mortality in adults with congenital heart disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2022;37(2):192–196. doi:10.1097/JCN.0000000000000747
10. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):104. doi:10.1007/s11886-018-1048-x
11. Kupper N, Boomsma DI, de Geus EJ, Denollet J, Willemsen G. Nine-year stability of type D personality: contributions of genes and environment. *Psychosom Med*. 2011;73(1):75–82. doi:10.1097/PSY.0b013e3181fdce54
12. Nyklíček I, van Beugen S, Denollet J. Effects of mindfulness-based stress reduction on distressed (type D) personality traits: a randomized controlled trial. *J Behav Med*. 2013;36(4):361–370. doi:10.1007/s10865-012-9431-3
13. Błachnio A, Przepiorka A, Czuczwar SJ. Type D personality, stress coping strategies and self-efficacy as predictors of Facebook intrusion. *Psychiatry Res*. 2017;253:33–37. doi:10.1016/j.psychres.2017.03.022
14. Kołodziej K, Kurowska A, Majda A. Intensification of Type D personality traits and coping strategies of people staying in polish penitentiary institutions-cross-sectional study. *Int J*

Environ Res Public Health. 2022;19(4):2301. doi:10.3390/ijerph19042301

15. Sumin AN, Prokashko IY, Shcheglova AV. Evaluation of coping strategies among students with type D personality. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4918. doi:10.3390/ijerph19084918

16. Martin LA, Doster JA, Critelli JW, Purdum M, Powers C, Lambert PL et al. The “distressed” personality, coping and cardiovascular risk. *Stress Health*. 2010;27:64–72.

17. Grassi L, Caruso R, Murri MB, Fielding R, Lam W, Sabato S et al. Association between type-D personality and affective (anxiety, depression, post-traumatic stress) symptoms and maladaptive coping in breast cancer patients: a longitudinal study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2021;17(1):271–279. doi:10.2174/1745017902117010271

18. Yu XN, Chen Z, Zhang J, Liu X. Coping mediates the association between Type D personality and perceived health in Chinese patients with coronary heart disease. *Int J Behav Med*. 2011;18(3):277–284. doi:10.1007/s12529-010-9120-y

19. Lv H, Tao H, Wang Y, Zhao Z, Liu G, Li L et al. Impact of type D personality on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The mediating role of cognitive appraisal and coping style. *J Psychosom Res*. 2020;136:110192. doi:10.1016/j.jpsychores.2020.110192

20. Oldroyd JC, Cyril S, Wijayatilaka BS, O’Neil A, McKenzie DP, Zavarsek S et al. Evaluating the impact of depression, anxiety & autonomic function on health related quality of life, vocational functioning and health care utilisation in acute coronary syndrome patients: the ADVENT study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:103. doi:10.1186/1471-2261-13-103

21. Zhang WY, Nan N, Song XT, Tian JF, Yang XY. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(8): e026445. doi:10.1136/bmjopen-2018-026445

22. Yamaguchi D, Izawa A, Matsunaga Y. The association of depression with type D personality and coping strategies in patients with coronary artery disease. *Intern Med*. 2020;59(13):1589–1595. doi:10.2169/internalmedicine.3803-19

23. Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Бессонов И. С. Надежность и валидность русскоязычной версии шкалы DS14 у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(6):50–54. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-50-54 [Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Bessonov IS. Reliability and validity of Russian version of ds14 score for ischemic heart disease patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):50–54. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-50-54. In Russian].

24. Сумин А. Н., Прокашко И. Ю., Щеглова А. В. Стратегии совладания у молодых здоровых людей с типом личности D. *Российский открытый медицинский журнал*. 2022;11:e0408. doi:10.15275/rusomj.2022.0408 [Sumin AN, Prokashko IYu, Shcheglova AV. Coping strategies in young healthy individuals with type D personality. *Russ Open Med J*. 2022;11:e0408. doi:10.15275/rusomj.2022.0408. In Russian].

25. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями. Пособие для врачей и медицинских психологов. СПб: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2009. 38 с. [Wasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER. Technique for psychology diagnostics of ways to cope with stressful and problematic situations for a person. A manual for doctors and medical psychologists. St Petersburg: NIPNI them V. M. Bekhtereva, 2009. 38 p. In Russian].

26. Духновский С. В. Диагностика межличностных отношений. СПб: Речь, 2009. 141 с. [Dukhnovsky SV. Diagnostics of interpersonal relationships. SPb: Speech, 2009. 141 p. In Russian].

27. Кельмансон И. А. Рецензия на коллективную монографию «Современная психокардиология» Е. В. Лебедевой, Т. Г. Нонка, А. Н. Репина, Е. В. Шишневой, Е. Д. Счастно-го, Г. Г. Симуткина, Л. А. Левчук. *Медицинская психология в России*. 2020;12(4):12. doi:10.24412/2219-8245-2020-4-12 [Kelmanson IA. Review of the collective monograph “Modern psychocardiology” by EV Lebedeva, TG Nonka, AN Repina, EV Shishneva, ED Schastny, GG Simutkina, LA Levchuk. *Med. Psych Russ*. 2020;12(4):12. doi:10.24412/2219-8245-2020-4-12. In Russian].

28. Herrmann-Lingen C, Beutel ME, Bosbach A, Deter HC, Fritzsche K, Hellmich M et al. A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease (SPIRR-CAD): results of an observer-blinded, multicenter, randomized trial in depressed patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2016;78(6):704–715. doi:10.1097/PSY.0000000000000332

29. Сумин А. Н., Щеглова А. В. Концепция типа личности D — это компонент в формировании персонализированного подхода или прогностический фактор при лечении сердечно-сосудистых заболеваний? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):3996. doi:10.15829/1560-4071-2020-3996 [Sumin AN, Shcheglova AV. Is the concept of type D personality a component of personalized medicine or a prognostic factor in the treatment of cardiovascular diseases? *Russ J Cardiol*. 2020;25(9):3996. doi:10.15829/1560-4071-2020-3996. In Russian].

30. Lynggaard V, Nielsen CV, Zwisler AD, Taylor RS, May O. The patient education — learning and coping strategies — improves adherence in cardiac rehabilitation (LC-REHAB): a randomised controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;236:65–70. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.051

Информация об авторах

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

Щеглова Анна Викторовна — научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «НИИ КПССЗ», ORCID: 0000-0002-4108-164X, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru.

Author information

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

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

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.22



Тройные фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии. Реальные преимущества в условиях клинической практики

А. О. Конради

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

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
21.06.24 и принята к печати 22.06.24.*

Резюме

Применение фиксированных комбинаций (ФК) препаратов для снижения артериального давления уже два десятилетия считается самой эффективной стратегией в повышении приверженности к лечению и входит в стандарт назначения терапии почти во всех мировых рекомендациях, в том числе в Российской Федерации. При этом реальное использование на практике таких лекарственных форм, особенно тройных комбинаций, остается недостаточным. В обзоре приведены имеющиеся данные о преимуществах применения тройных ФК с фокусом на наиболее часто используемую комбинацию амлодипина, индапамида и периндоприла, в том числе с точки зрения влияния на прогноз, частоту госпитализаций и затраты на лечение пациента.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации препаратов, амлодипин, индапамид, периндоприл

Для цитирования: Конради А. О. Тройные фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии. Реальные преимущества в условиях клинической практики. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):318–325. doi:10.18705/1607-419X-2024-2454. EDN: HEZRCB

Fixed triple combinations in the treatment of arterial hypertension. Real world benefits in clinical practice

A. O. Konradi

Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov str., St Petersburg, 1
97341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

Received 21 June 2024;
accepted 22 June Month 2024.

Abstract

Fixed-dose combinations are generally believed to be the best tool to improve patients' adherence, thus they are recommended as a first choice for drug prescription in majority of hypertension guidelines all over the world, including Russia. At the same time real world prescription rate is rather low, especially for triple combinations. The review summarizes the treatment benefits of triple antihypertension drug combination with a focus on amlodipine + indapamide + perindopril. The benefits from studies based in real world evidence for outcome, hospitalization rate and treatment costs are presented.

Key words: hypertension, fixed combinations, amlodipine, perindopril, indapamide

For citation: Konradi AO. Fixed triple combinations in the treatment of arterial hypertension. Real world benefits in clinical practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(3):318–325. doi:10.18705/1607-419X-2024-2454. EDN: HEZRCB

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) была и остается лидирующим фактором смерти и инвалидизации во всем мире [1]. Число пациентов с уровнем артериального давления (АД) ≥ 140 и ≥ 90 мм рт. ст. (или получающих медикаментозную терапию по поводу АГ) с 1990 по 2019 год выросло в два раза — с 650 миллионов до 1,3 миллиардов человек [1].

АГ обозначена как социально значимое заболевание, которое предрасполагает к инсульту, острому коронарному синдрому, развитию сердечной недостаточности и поражения почек [2–3]. Одно из крупнейших исследований, которое изучало 87 факторов риска (поведенческих, факторов окружающей среды, метаболических параметров), показало, что повышение АД начиная с уровня 110–115 мм рт. ст. является наиболее важным фактором риска смерти, ответственным за более чем 10,8 миллионов смертей в год, и сопровождается потерей 235 миллионов

лет жизни или вынужденной жизни с инвалидностью [3].

АГ является социально значимым заболеванием также и вследствие того, что создает большую нагрузку на систему здравоохранения, в том числе финансовую, будучи ведущей причиной временной утраты трудоспособности, а также приводит к большим материальным и моральным затратам для пациентов и их семей в случае развития осложнений. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, экономическая выгода от программ профилактики и улучшения контроля АД в масштабе популяции крайне высока и дает 18-кратное снижение расходов, если принять во внимание расходы на лечение инсульта, инфаркта миокарда и других потенциально предотвратимых осложнений [1].

Хорошо известно, что ведущими причинами недостаточного контроля этого фактора риска являются низкая приверженность лечению, недоста-

точные информированность о заболевании и его выявляемость, врачебная инертность и низкая доступность медицинской помощи [4]. Снижение приверженности ответственно как минимум за 30 % развития предотвратимых событий, в связи с чем любые стратегии, направленные на повышение приверженности, перспективны, эффективны и рентабельны с точки зрения экономики. Связь между приверженностью и снижением риска хорошо известна [5]. Недавно в метаанализе 18 исследований, включивших 1356188 пациентов, было показано, что низкая приверженность к лечению тесно связана с повышением риска инсульта [6].

Фиксированные комбинации как мейнстрим современной терапии хронических заболеваний

Идеология применения фиксированных лекарственных комбинаций не только прочно укоренилась в клинических рекомендациях по лечению артериальной гипертензии, но и вошла в клиническую практику, что нашло отражение в более частом назначении таких препаратов врачами и осведомленности о них среди пациентов. Сегодня фиксированные комбинации (ФК) активно применяются и для контроля других хронических заболеваний и факторов риска, в том числе в лечении сахарного диабета, дислипидемии, профилактики тромбозов и прочего. Тем не менее до сих пор являются востребованными данные реальной клинической практики, чтобы показать, что дает для успешности лечения АГ назначение различных, в том числе тройных ФК, какую конкретно выгоду мы можем получить при применении таких лекарственных форм — с точки зрения не просто удобства для пациента, а снижения рисков осложнений. Выполнение больших клинических исследований, в которых была бы предусмотрена рандомизация пациентов на использование комбинаций в фиксированной или свободной форме, сегодня уже не имеет смысла и вряд ли когда-либо будет осуществлено в связи с высокой стоимостью и длительностью подобных наблюдений. При этом следует помнить о том, что данные рандомизированных клинических исследований при переносе их на реальную практику не всегда дают такой же эффект. Это связано с тем, что само участие в исследовании предполагает большую приверженность, согласие пациента, строгие критерии отбора, исключение пациентов с сопутствующими заболеваниями. Именно поэтому сегодня весь мир развернулся в сторону так называемых доказательств из реальной практики (real world evidence) и, соответственно, сбора данных такой практики (real world data). Развитие информатизации здравоохранения, доступность данных

электронных медицинских карт для анализа длительных периодов наблюдений дает возможность получать большие массивы данных о назначении тех или иных препаратов, развитии осложнений, смене терапии, побочных эффектах и другом. Несмотря на кажущиеся недостатки в сравнении с рандомизированными клиническими исследованиями, данные реальной практики имеют и большие преимущества. Они отражают процессы, проходящие в реальном здравоохранении с реальными пациентами без применения строгих критериев отбора, исключают эффекты вхождения в исследования и могут оценить эффекты тех или иных вмешательств в любых подгруппах пациентов без ограничений. Они лишены таких недостатков, как эффекты плацебо, смещения выборки вследствие отбора и, самое главное, могут при хорошей информатизации включать очень большие группы наблюдений и отслеживать большое число исходов.

Фиксированные комбинации и приверженность к лечению

К сожалению, несмотря на достижения фармакологии в отношении средств для снижения АД, что обеспечивает возможность контроля АД у подавляющего большинства больных и хорошую переносимость лечения, приверженность и удержание на терапии по-прежнему остаются низкими во всем мире. По последним данным, от 43 % до 66 % больных не привержены или недостаточно привержены назначенному лечению [5]. Как минимум 40 % больных прекращает прием препаратов в течение года после инициации лечения [7]. Еще 10 % почти ежедневно забывают принимать препараты или пропускают дозы [8].

Приверженность к лечению является сложным многокомпонентным параметром, который не так легко поддается точной оценке. Сегодня в РФ разработаны рекомендации по оценке и методам повышения приверженности, в числе которых на первом месте следует указать упрощение режима лечения и использование фиксированных лекарственных форм [9]. Суммарно, приверженность включает факторы пациента (убеждения, мотивация, образ жизни и осознание болезни и риска), аспекты самого лечения (число и кратность приема лекарств, переносимость), а также аспекты врачебной инертности, взаимодействия врача и пациента и вопросы организации медицинской помощи [10]. ФК, в том числе тройные, существенно повышают приверженность, что сопровождается лучшим контролем АД [10]. Тем не менее до недавнего времени в ряде важнейших стран до сих пор стратегия одной таблетки не входила в клинические рекомендации,

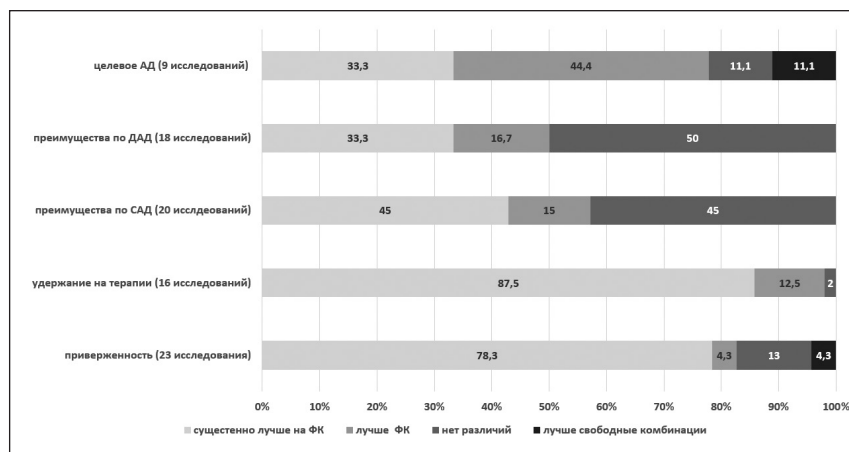


Рисунок 1. Результаты метаанализа преимуществ применения фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии — приверженность и контроль артериального давления

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ФК — фиксированные комбинации.

что еще больше говорит в пользу необходимости накопления новых данных о влиянии этой стратегии на прогноз пациентов [11–14].

Недавно группой исследователей под руководством А. Parati (2021) [15] был выполнен метаанализ влияния применения ФК на приверженность, удержание на терапии и уровень контроля АД в сравнении со свободными комбинациями (рис. 1).

В этом анализе объединены данные 44 исследований, среди которых оценивалась приверженность, снижение систолического и диастолического АД и доля больных, достигающих целевого АД (всего 9 исследований). Как видно из представленных данных, стратегия одной таблетки в большинстве исследований сопровождалась либо существенным, либо значительным нарастанием приверженности, и большинство исследований продемонстрировало лучший контроль АД. Применение ФК антигипертензивных препаратов не только повышает приверженность пациентов, но и положительно влияет на врачебную инертность [16].

Фиксированные комбинации и прогноз

Крайне интересный анализ в виде построения симуляционной модели был опубликован недавно группой С. Borgi (2021) [17], в который было включено пять крупных стран из разных континентов (Италия, Россия, Китай, Мексика и Южная Корея). В модель исходно были включены данные Global Burden of Disease, Risk Factors, and Injuries (GBD) study [18]. Суть работы представляла собой формирование больших групп виртуальных пациентов в перечисленных выше странах и оценку эффекта применения стратегии ФК для снижения АД. Выбирались препараты из основных классов антигипер-

тензивных средств и симулировалось назначение терапии в виде постепенной титрации и увеличения числа препаратов в виде свободных комбинаций и в виде ФК. На основании ранее опубликованных данных в модель была включена приверженность тому или иному виду терапии и построен прогноз на 10 лет.

В результате построения модели и оценки прогноза было показано, что комбинированная терапия как таковая снижает смертность среди больных с АГ при значительном преимуществе ФК за счет лучшей приверженности. Это было справедливо для всех стран, выгода в России с точки зрения числа спасенных жизней была даже больше за счет исходной более низкой частоты достижения целевого АД среди больных. На рисунке 2 приведено число спасенных жизней на каждые 100000 пациентов в год при применении разных стратегий. Для РФ расчетное число спасенных жизней составляет 61,7, то есть 617 человек за 10 лет на 100000 населения. Исходя из приблизительной оценки 40 миллионов больных АГ в РФ, данный показатель может составить 250 тысяч человек.

Буквально за последние два года опубликованы первые данные реальной клинической практики в отношении доказанной связи применения ФК и улучшения прогноза.

На Конгрессе Европейского общества кардиологов в 2022 году в Барселоне были представлены данные исследования START [18], выполненного в Германии. Был проведен анализ анонимизированных данных фонда страхования пациентов с АГ за 2012–2017 годы и проанализирован прогноз в течение 1 года и более. Среди 50622 пациентов 25311 получали ФК антигипертензивных препаратов. По

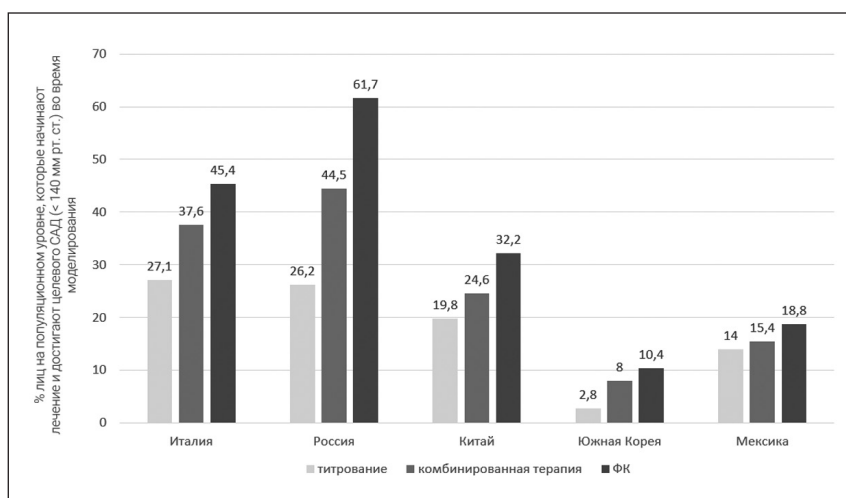


Рисунок 2. Число спасенных жизней за счет применения различных стратегий назначения антигипертензивной терапии (расчет на основании математической модели)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ФК — фиксированные комбинации.

всем 9 параметрам была получена значимо более низкая частота событий по сравнению с контрольной группой в отношении следующих сердечно-сосудистых событий: инсульта (отношение шансов (ОШ) = 0,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,88; $p < 0,001$), транзиторной ишемической атаки (ОШ = 0,61; 95 % ДИ 0,48–0,78; $p < 0,001$), инфаркта миокарда (ОШ = 0,76; 95 % ДИ 0,63–0,90; $p = 0,0016$), ишемической болезни сердца (ОШ = 0,66; 95 % ДИ 0,57–0,77; $p < 0,001$), сердечной недостаточности (ОШ = 0,59; 95 % ДИ 0,54–0,64; $p < 0,001$), острой почечной недостаточности (ОШ = 0,54; 95 % ДИ 0,56–0,64; $p < 0,001$), госпитализации по всем причинам (ОШ = 0,72; 95 % ДИ 0,71–0,74; $p < 0,001$), общей смертности (ОШ = 0,62; 95 % ДИ 0,57–0,68; $p < 0,001$). Также среди пациентов, получавших ФК препаратов, было больше среднее время до развития первого сердечно-сосудистого события (966,052 против 846,936 дней; $p < 0,001$).

Тройная фиксированная комбинация и прогноз

Самая большая доказательная база на основе исследований реальной практики накоплена сегодня в Италии, как в стране, которая в Западной Европе традиционно является лидером в исследованиях в области АГ. Сегодня известны три достаточно крупные публикации на основе данных реальной практики, которые оценивали эффективность именно комбинации амлодипина, периндоприла и индапамида [19, 20].

Первоначально международная группа исследователей [19] предприняла элегантный анализ баз данных лечения пациентов с АГ в итальянской клинической практике, которые были выбраны из

медицинских информационных систем регионов. В исследование включались пациенты, которым был назначен либо амлодипин/индапамид/периндоприл в течение 12 месяцев перед включением в свободной комбинации (чаще в виде таблеток), и потом в течение 6 месяцев проведено переключение на тройную ФК. Приверженность рассчитывалась как доля дней, в которые препараты были приняты пациентом. Если приверженность была ниже 40 %, то пациенты считались не приверженными, более 80 % — приверженными, промежуточная группа расценивалась как частичная приверженность. Всего в анализ было включено 158 пациентов. Перевод на тройную ФК привел к повышению доли больных с хорошей приверженностью с 44,3 до 75,3 % ($p < 0,05$), и наоборот, доля не приверженных пациентов снизилась с 17,7 до 14,6 % ($p < 0,001$). Это исследование получило название CliCon.

Продолжением этой программы стало исследование CliCon-2, которое было посвящено сравнению применения тройной ФК амлодипин/периндоприл/индапамид со свободными комбинациями (чаще в виде двух таблеток) в том же составе терапии. Аналогично база данных Италии, которая отражает до 18 % пациентов, стоящих на учете в амбулаторной сети, была использована для поиска и анализа исходов среди пациентов с АГ. Все пациенты, которые получали в любых комбинациях амлодипин, индапамид и периндоприл с 2010 по 2020 годы, были включены в анализ. Включались пациенты, данные которых были известны за год до даты включения и как минимум год после. Приверженность к лечению оценивалась аналогично CliCon 1. Через год от момента включения анализировались смертность и другие конечные точки, а также, по данным

Национального фонда медицинской помощи, оценивались расходы на лечение пациентов за период наблюдения. Наиболее важные и новые результаты получены по прогнозу. Как смертность, так и число осложнений были меньше в группе ФК (рис. 3). Более того, было показано уменьшение расходов, включая расходы на все препараты и на госпитализации. Расходы на 1 пациента в группе ФК составили €2970 в год против €3642 в контрольной группе (снижение на 19%) [21].

Почти одновременно были опубликованы данные региона Ломбардии, полученные группой G. Mancia (2023) [22]. В этом исследовании оценивались приверженность, исходы и стоимость лечения в группах на ФК амлодипина, индапамида и периндоприла в сравнении с любой свободной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, антагониста кальция и диуретика в виде двух таблеток. Данные аналогично предыдущей программы были извлечены из региональной базы для пациентов старше 40 лет. 28210 пациентов, которым была назначена тройная ФК, были включены в анализ, для каждого из них был подобран пациент сравнения на тройной терапии в виде двух отдельных таблеток. Критерии для высокой приверженности немного отличались и были определены как более 75% приема препаратов за период наблюдения. При этом различия в приверженности были получены чрезвычайно высокие и составили 59% в группе тройной ФК против 25% больных с хорошей приверженностью. Это первое исследование, которое показало повышение приверженности бо-

лее чем в два раза всего лишь за счет применения одной таблетки вместо двух. При этом было установлено, что риск госпитализации по любой причине был ниже на 26% в группе больных с хорошей приверженностью в сравнении с не приверженными пациентами. Исследование также показало уменьшение ежегодных затрат на пациента на основании счетов, выставленных медицинскими организациями. Средняя стоимость пациента на тройной ФК составила 721 евро, а на свободной комбинации — 811 евро (снижение расходов на 11%). Расходы были меньше как на госпитализации, так и на лекарственную терапию.

Суммарно исследования итальянских регистров дают сегодня основание говорить о существенных преимуществах тройных комбинаций в лечении пациентов с АГ, нуждающихся в трех препаратах для снижения АД. Эти преимущества в условиях реальной практики оказались даже выше, чем предполагалось теоретически, что выразилось в значимых различиях приверженности, частоте исходов и стоимости самого лечения.

Заключение

В заключение следует отметить, что современные данные реальной клинической практики позволяют нам говорить о существенном потенциале использования ФК в лечении АГ, в том числе тройной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла. Данные преимущества выражаются в повышении приверженности к лечению и, соответственно, более длительном удержании на постоянной

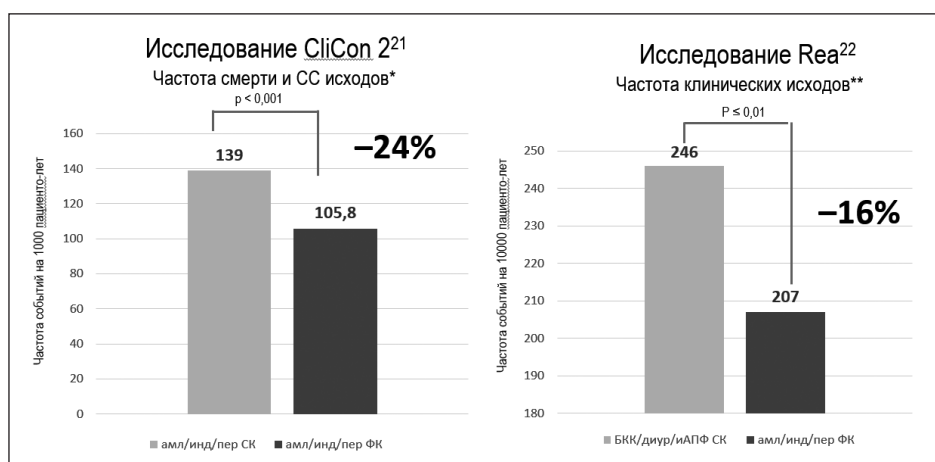


Рисунок 3. Частота клинических исходов у пациентов, принимавших тройную фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприл, по сравнению со свободными комбинациями с тем же составом, в течение 1-го года наблюдения

Примечание: БКК — блокатор кальциевых каналов; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; СК — свободные комбинации; СС — сердечно-сосудистые; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; *СС исходы — сердечно-сосудистые исходы: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий; **клинические исходы — госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и/или сердечная недостаточность, указанная в качестве основного диагноза.

антигипертензивной терапии, в снижении риска осложнений АГ, в том числе инсульта и инфаркта миокарда, а также в снижении стоимости терапии. Полученные сегодня данные дают основание считать необходимым продвижение стратегии лечения пациентов тройными ФК в том случае, когда три препарата необходимы для достижения целевого уровня АД. К сожалению, назначение подобных препаратов в настоящее время происходит реже, чем того требуют реальная практика и доля пациентов с недостижимым целевым АД. Это диктует необходимость образовательных стратегий и повышения доступности такого рода комбинации, в том числе и в случае льготного лекарственного обеспечения. Применение ФК признано сегодня наиболее эффективным способом повышения приверженности и ассоциированных с этим преимуществ в отношении контроля АД и улучшения прогноза. К сожалению, другие меры, которые предполагают удаленный мониторинг, самоконтроль АД, использование разного рода приложений, являются дорогими, трудоемкими и не всегда приводят к желаемым результатам, что еще больше повышает значимость именно лекарственной стратегии в изменении ситуации к лучшему [22]. Комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла в одной таблетке сегодня является наиболее изученной с точки зрения эффективности и безопасности из тройных комбинаций антигипертензивных средств и единственной комбинацией, имеющей данные реальной клинической практики, подтверждающие улучшение прогноза в сравнении с приемом свободных комбинаций [21–23].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение автора 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 author and the presented data.

Список литературы / References

1. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. World Population Prospects 2022. New York: United Nations Population Division; 2022. URL: <https://population.un.org/wpp/>, accessed 12 September 2023.
3. Global Health Estimates 2019: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019. Geneva, World Health Organization; 2020. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghc-leading-causes-of-death>, accessed 2 August 2023.

4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
5. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(3):610–618. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97
6. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Tan X et al. Adherence to antihypertensive medications and stroke risk: a dose-response meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e006371. doi:10.1161/JAHA.117.006371
7. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641
8. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26(4):819–824. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7
9. Николаев Н. А., Мартынов А. И., Скирденко Ю. П., Авдеев В. Н., Анисимов В. Н., Арутюнов Г. П. и др. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. Под общей ред. Николаева Н. А., Мартынова А. И., Скирденко Ю. П. М.: Издательский дом Академии естествознания, 2022. 224 с. ISBN 978-5-91327-746-6. doi:10.17513/np.541 [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YP, Avdeev VN, Anisimov VN, Arutyunov GP et al. Adherence to treatment. Russian national guidelines. Ed. by Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YP. M.: Publishing house of the academy of natural sciences, 2022. 224 p. ISBN: 978-5-91327-746-6. doi:10.17513/np.541. In Russian].
10. Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, van Vugt J, Hassan T. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020;38(6):1016–1028. doi:10.1097/HJH.0000000000002381
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
12. NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
13. Joint Committee for Guideline Revision. Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension — a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(3):182–241. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.014
14. NICE. NICE Guidelines: Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. Accessed April 21, 2020. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
15. Parati G. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension. *Hypertension*. 2021;77(2):692–705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781
16. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846–853. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA

17. Borghi C, Wang J, Rodionov AV, Rosas M, Sohn IS, Alcocer L et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2021;10:200102. doi:10.1016/j.ijcrp.2021.200102
18. Weisser B, Wilke T, Predel HG, Schmieder RE, Wassmann S, Gillesen A et al. Single pill treatment in daily practice is associated with improved clinical outcomes and all-cause mortality in cardiovascular diseases: results from the START project. *Eur Heart J.* 2022;43(Suppl. 2): ehac544.2254,. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.2254
19. Borghi C, Jayagopal PB, Konradi AO, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Perrone V et al. Adherence to triple single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine: findings from real-world analysis in Italy. *Adv Ther.* 2023;40(4):1765–1772. doi:10.1007/s12325-023-02451-y
20. Snyman JR, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Jayagopal PB, Konradi AO, Perrone V et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. *J Hypertens.* 2024;42(1):136–142. doi:10.1097/HJH.0000000000003570
21. McGrath D, Meador M, Wall HK, Padwal RS. Self-measured blood pressure telemonitoring programs: a pragmatic how-to guide. *Am J Hypertens.* 2023;36(8):417–427. doi:10.1093/ajh/hpad040
22. Rea F, Morabito G, Savaré L, Pathak A, Corrao G, Mancia G. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. *J Hypertens.* 2023;41(9):1466–1473. doi:10.1097/HJH.0000000000003497
23. Syed YY. Perindopril/indapamide/amlodipine in hypertension: a profile of its use. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(2):219–230. doi:10.1007/s40256-022-00521-0

Информация об авторе

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Faculty of Postgraduate and Additional Education, Institute of Medical Education, Deputy Director General on Research, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:577.125.8:578.834.1

Комплексная оценка эффективности терапии многоцелевой политаблеткой у больных артериальной гипертензией и дислипидемией после перенесенной новой коронавирусной инфекции

В. Э. Олейников, И. В. Авдеева, К. И. Павленко,
И. А. Бабкина, Ю. А. Томашевская
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Пензенский государственный университет»,
Пенза, Россия

Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич,
ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»,
ул. Красная, д. 40, Пенза,
Россия, 440026.
Тел.: 8 (8412) 64–31–74.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Статья поступила в редакцию
24.04.24 и принята к печати 27.05.24.

Резюме

Цель исследования — изучение антигипертензивного и гиполипидемического эффектов терапии многоцелевой политаблеткой у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени и дислипидемией, перенесших новую коронавирусную инфекцию. **Материалы и методы.** Включено 65 пациентов с АГ и дислипидемией после перенесенного COronaVirus Disease-2019, из них завершили наблюдение 60 человек (92,3 %). На протяжении 24 недель пациенты принимали многоцелевую политаблетку, включающую индапамид, периндоприл и розувастатин (препарат Роксатенз-инда, КРКА). Проводили офисное измерение артериального давления (АД) по методу Короткова и суточное мониторирование АД (СМАД), оценивали уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности. Рассчитывали уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина невысокой плотности. **Результаты.** Через 24 недели терапии многоцелевой политаблеткой целевых уровней (ЦУ) АД достигли 54 пациента (90 %). По данным СМАД, на фоне проводимого лечения отмечено снижение среднесуточных, средних дневных и ночных значений АД, уменьшение нагрузки повышенным давлением и его вариабельности ($p < 0,001$). К окончанию периода наблюдения отмечено увеличение числа пациентов с нормальным суточным профилем dipper ($p < 0,05$). Через 24 недели зафиксировано улучшение показателей липидного профиля, ЦУ ХС ЛПНП достигнут у 28 (84,8 %) пациентов высокого риска и 15 (55,6 %) больных очень высокого риска. Шансы одновременного достижения ЦУ АД и ХС ЛПНП в группе высокого риска были в 4 раза выше, чем в группе очень высокого риска (отношение шансов 4,2 [95 % доверительный интервал 1,3–13,4]; $p = 0,028$). **Заключение.** По данным СМАД, 24-недельная терапия многоцелевой политаблеткой, включающей индапамид, периндоприл и розувастатин, приводит к значимому снижению среднесуточных значений АД и способствует гармонизации суточного профиля АД. За 6 месяцев терапии одновременное достижение ЦУ АД и ХС ЛПНП плотности отмечено у 68,3 % больных АГ и дислипидемией, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, артериальная жесткость

Для цитирования: Олейников В. Э., Авдеева И. В., Павленко К. И., Бабкина И. А., Томашевская Ю. А. Комплексная оценка эффективности терапии многоцелевой политаблеткой у больных артериальной гипертензией и дислипидемией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(3):326–335. doi:10.18705/1607-419X-2024-2436. EDN: UGIUNV

The effectiveness of a multi-target therapy polypill in patients with hypertension and dyslipidemia after novel coronavirus infection

V. E. Oleinikov, I. V. Avdeeva, K. I. Pavlenko,
I. A. Babkina, Yu. A. Tomashevskaya
Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author:

Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
40 Krasnaya str., Penza, 440026 Russia.
Phone: 8 (8412) 64–31–74.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Received 24 April 2024;
accepted 27 May 2024.

Abstract

Objective. The aim is to study antihypertensive and lipid-lowering effects of polypill therapy in patients with arterial hypertension (HTN) grade 1–2 and dyslipidemia, who had a novel coronavirus infection. **Design and methods.** We enrolled 65 patients with HTN and dyslipidemia after COReNaVirus Disease-2019, of which 60 people (92,3 %) completed observation. During 24 weeks patients took polypill therapy, including indapamide, perindopril and rosuvastatin. Office blood pressure (BP) measurements using the Korotkov method and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) were performed; level of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol were assessed. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL–C) and non-high-density lipoprotein cholesterol levels were calculated. **Results.** After 24 weeks of polypill therapy 54 patients (90 %) reached target BP levels. According to 24-hour ABPM data, there was a significant decrease in the average daily, average day and night BP values, reduction in blood pressure load and BP variability ($p < 0,001$). By the end of treatment, there was an increase in the number of patients with normal daily profile (dipper) ($p < 0,05$). After 24 weeks, an improvement of lipid profile indicators was recorded, target level of LDL–C was achieved in 28 (84,8 %) patients at high risk and 15 (55,6 %) patients at very high risk. Chances of simultaneous achievement of target values for BP and LDL–C in the high risk group were 4 times higher than in the very high risk group (odds ratio 4,2 [95 % confidence interval 1,3–13,4]; $p = 0,028$). **Conclusions.** According to 24-hour ABPM data, 24-week polypill therapy including indapamide, perindopril and rosuvastatin leads to a significant reduction in average daily BP values and contributes to the normalization of the daily profile. After 6-months therapy, target BP and LDL–C levels were achieved in 68,3 % patients with HTN and dyslipidemia who have had COVID-19.

Key words: COVID-19, hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, arterial stiffness

For citation: Oleinikov VE, Avdeeva IV, Pavlenko KI, Babkina IA, Tomashevskaya YuA. The effectiveness of a multi-target therapy polypill in patients with hypertension and dyslipidemia after novel coronavirus infection. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3):326–335. doi:10.18705/1607-419X-2024-2436. EDN: UGIUNV

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. По данным международного исследования NCD-RisC, осведомлены о наличии у них АГ только 67% мужчин и 80,9% женщин, лечение получают 42,6% и 57%, контролируют АГ 14,1% и 21,4% соответственно [2]. Схожие данные зарегистрированы в 2019 году в российской популяции: АГ страдает около 45% населения [1]. Согласно результатам исследования MMM2021, только 59% пациентов с АГ получают антигипертензивную терапию (АГТ), целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД) достигают 30,9% [3]. С другой стороны, большинство пациентов могут достигнуть ЦУ АД, так как резистентные формы зарегистрированы лишь у 5–10% пациентов [4].

Дислипидемия является еще одним значимым фактором риска ССЗ [5]. Распространенность нарушений липидного обмена у пациентов с АГ составляет 40% [6]. Лечение АГ в настоящее время определяется сердечно-сосудистым риском [7] и включает не только достижение ЦУ АД, но и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

В период пандемии COroNaVirus Disease-2019 (COVID-19) проблема АГ стала более значимой в основном за счет увеличения частоты развития впервые выявленной или ухудшения течения уже имеющейся АГ [8]. Несмотря на снятие статуса пандемии Всемирной организацией здравоохранения, последствия перенесенного инфицирования SARS-CoV-2 еще длительное время будут оставаться актуальными.

Доказано, что использование фиксированных комбинаций способствует достижению ЦУ АД [9]. Терапия многоцелевой политаблеткой, включающей антигипертензивные и гиполипидемические средства, открывает дополнительные перспективы для снижения сердечно-сосудистого риска.

Оценивать эффективность АГТ необходимо не только по дневнику самоконтроля, но и с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) [10]. Кроме того, в ряде исследований показано, что ночной уровень АД является лучшим предиктором ССЗ [11, 12]. При выборе АГТ большое внимание уделяется не только достижению ЦУ АД, но и наличию органопротективных свойств проводимой терапии [13]. Современные приборы для проведения СМАД регистрируют параметры артериальной жесткости и центрального давления, что является особенно актуальным у больных АГ и дислипидемией в контексте реализации органопротективного эффекта.

Цель исследования — изучение антигипертензивного и гиполипидемического эффектов терапии многоцелевой политаблеткой у больных АГ 1–2-й степени и дислипидемией, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

В исследование включено 65 пациентов в возрасте 35–65 лет. Протокол исследования был утвержден Локальным комитетом по этике (протокол № 5 от 28.01.2022), пациенты подписывали информированное согласие на участие.

Критериями включения являлись: офисное систолическое АД (САД) 140–179 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) 90–109 мм рт. ст.; дислипидемия, требующая медикаментозной коррекции; положительный мазок на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции не более чем за 6 месяцев до визита скрининга.

Не включали пациентов с вторичной АГ; АГ 3-й степени; сахарным диабетом, требующим использования инсулина; мозговым инсультом или острым коронарным синдромом; декомпенсированной сердечной недостаточностью; серьезными нарушениями функции почек и печени; известной непереносимостью компонентов многоцелевой политаблетки — индапамида, периндоприла, розувастатина.

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита после включения: 4, 12, 24 недели. По данным офисного измерения ЦУ АД считали значения менее 130 и 80 мм рт. ст., ЦУ ХС ЛПНП определяли в зависимости от рассчитанного риска ССЗ. Период наблюдения за пациентами начинался в любой момент в течение 6 месяцев после перенесенного COVID-19. Всем обследуемым исходно назначали многоцелевую политаблетку, включающую индапамид, периндоприл и розувастатин (Роксатенз-инда, КРКА, Словения) в дозе 1,25 + 4 + 20 мг/сут (Д1). При недостижении ЦУ АД первым этапом увеличивали дозу до 2,5 + 8 + 20 мг/сут (Д2), вторым этапом добавляли амлодипин 5 мг/сут соответственно на 4-й и 12-й неделе лечения. На каждом визите проверяли дневники самоконтроля АД и количество выпитых/оставшихся таблеток. При значениях ХС ЛПНП выше целевых значений на 12-й неделе дополнительно назначали эзетимиб 10 мг.

На каждом визите осуществляли 3-кратное измерение АД методом Короткова механическим тонометром с вычислением среднего значения. СМАД при включении и через 24 недели терапии многоцелевой политаблеткой проводили прибором BPLab («Петр Телегин», Россия). Валидными считали данные СМАД при наличии не менее 20 дневных и 7

ночных измерений [14]. Определяли среднесуточные, средние дневные и ночные значения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Оценивали вариабельность АД, индекс времени АГ, величину и скорость утреннего подъема АД. Выделяли пациентов с нормальным (10–20 %, dipper), недостаточным (0–10 %, non-dipper), чрезмерным (> 20 %, over-dipper) снижением и пациентов с повышением АД в ночные часы (< 0 %, night-peaker). С помощью технологии BPLab Vasotens регистрировали параметры артериальной ригидности и центрального давления: индекс аугментации в аорте (Aixao), время распространения отраженной волны (RWTТ), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), максимальную скорость нарастания АД в плечевой артерии (dP/dt), аортальное систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление (САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}).

На каждом визите определяли стандартный липидный профиль и рассчитывали ХС ЛПНП и холестерин невысокой плотности (ХС неЛПВП).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Показатели с нормальным распределением ($M \pm SD$) оценивали в динамике с использованием t-критерия Стьюдента; данные с распределением, отличным от нормального Ме (Q25 %; Q75 %) — с помощью критерия Вилкоксона.

При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 . Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с определением 95 % доверительных интервалов (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Завершили наблюдение 60 человек (92,3 %), у одной пациентки развился сухой кашель, 4 человека прекратили участие в исследовании из-за низкой приверженности. Характеристика пациентов, получавших терапию многоцелевой политаблеткой на протяжении 24 недель, представлена в таблице 1. Высокий риск ССЗ выявлен у 33 человек (55 %), очень высокий риск — у 27 пациентов (45 %).

К окончанию наблюдения 30 человек (50 %) получали многоцелевую политаблетку Д1, 25 больных (41,7 %) — Д2, 5 пациентов (8,3 %) — Д2 + амлодипин 5 мг.

Средние показатели офисного САД за 24 недели терапии многоцелевой политаблеткой снизились на 19,7 % ($p < 0,001$), ДАД — на 17,3 % ($p < 0,001$), пульсового АД (ПАД) — на 23,5 % ($p < 0,001$), ЧСС — на 6,3 % ($p = 0,002$) (рис. 1).

Через 4 недели терапии АД меньше 140 и 90 мм рт. ст. зарегистрировано у 50 пациентов (83,3 %), через 12 недель — у 58 пациентов (96,7 %), через 24 недели — у 60 пациентов (100 %). Целе-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Всего, n = 60
Мужчины, n (%)	29 (48,3 %)
Женщины, n (%)	31 (51,7 %)
Возраст, годы	$51,1 \pm 8,5$
Рост, см	$171 \pm 9,8$
Масса, кг	89,5 (78,3; 100)
Избыточная масса тела, n (%)	25 (41,6 %)
Ожирение 1-й степени, n (%)	22 (36,7 %)
Ожирение 2-й степени, n (%)	13 (21,7 %)
Абдоминальное ожирение, n (%)	60 (100 %)
Длительность АГ, лет	10 (4; 15)
АГ 1-й степени, n (%)	35 (58,3 %)
АГ 2-й степени, n (%)	25 (41,7 %)
Курение/ранее курили, n (%)	11 (18,3 %) / 7 (11,7 %)
Отягощенная наследственность, n (%)	22 (36,7 %)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; n — количество пациентов.

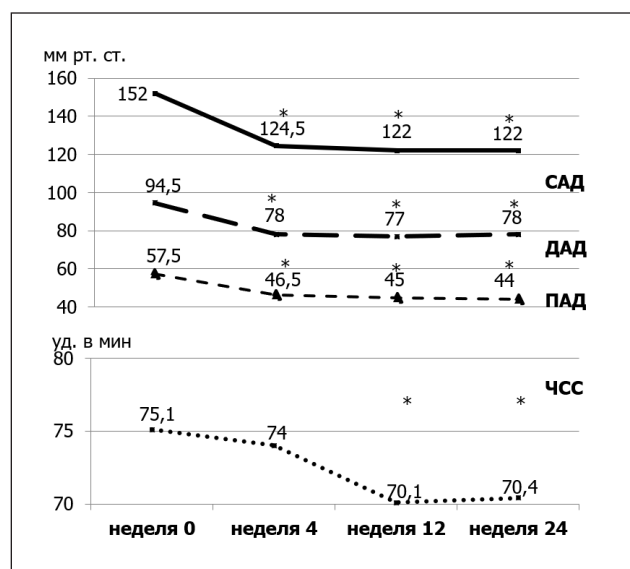


Рисунок 1. Динамика офисного артериального давления на фоне терапии многоцелевой политаблеткой

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * $p < 0,05$ — значимые отличия между неделями 0 и последующими визитами.

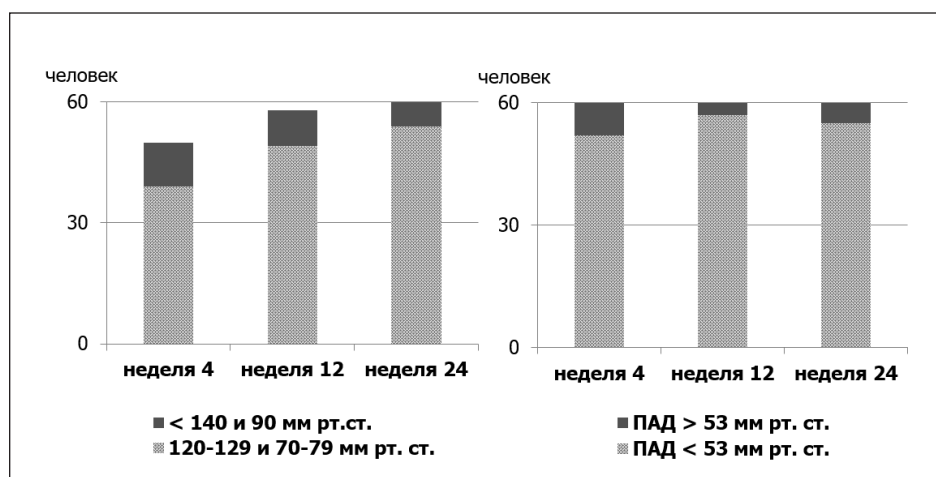


Рисунок 2. Целевой уровень артериального давления и пульсового артериального давления на фоне терапии многоцелевой политаблеткой

Примечание: ПАД — пульсовое артериальное давление.

вых значений АД (120–129 и 70–79) через 4 недели достигли 39 человек (65%), через 12 недель — 49 (81,7%), через 24 недели — 54 (90%). Значение ПАД менее 53 мм рт. ст. зафиксировано у 52 (86,7%), 57 (95%) и 55 (91,7%) пациентов соответственно (рис. 2).

По данным СМАД, за 24 недели терапии многоцелевой политаблеткой отмечено снижение среднесуточных, средних дневных и ночных значений АД ($p < 0,001$). На фоне лечения значительно уменьшились нагрузка повышенным давлением и вариабельность АД. Выявлено благоприятное снижение величины

утреннего подъема САД на 14,6% через 24 недели терапии многоцелевой политаблеткой (табл. 2).

Учитывая значение ночного АД, оценивали его изменение на фоне терапии многоцелевой политаблеткой. Спустя 24 недели лечения отмечено увеличение числа лиц с суточным профилем АД dipper за счет исчезновения обследуемых с суточным профилем night-peaker ($p < 0,05$). Кроме того, значительно уменьшилась доля лиц с суточным профилем non-dipper (рис. 3).

На фоне терапии многоцелевой политаблеткой зарегистрировано статистически значимое улучшение

Таблица 2

**ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МНОГОЦЕЛЕВОЙ ПОЛИТАБЛЕТКОЙ**

Параметры СМАД		Неделя 0	Неделя 24	Δ %	р-значение
Среднесуточные	САД, мм рт. ст.	139 (134; 145)	119,4 $\pm$ 5,8	-14,1	< 0,001
	ДАД, мм рт. ст.	86,5 $\pm$ 7,7	75,7 $\pm$ 5,2	-12,5	< 0,001
	ЧСС, уд/мин	75,8 $\pm$ 7,9	73,5 $\pm$ 8,2	-2,1	0,057
	ПАД, мм рт. ст.	52 (47; 58)	43,8 $\pm$ 5,9	-15,8	< 0,001
	ИВ САД, %	57,3 $\pm$ 25,1	5 (3; 14)	-91,3	< 0,001
	ИВ ДАД, %	52 $\pm$ 25,2	17 (9; 32)	-67,3	< 0,001
Среднедневные	САД, мм рт. ст.	142 (137; 148)	122,8 $\pm$ 5,8	-13,5	< 0,001
	ДАД, мм рт. ст.	89,3 $\pm$ 7,9	79 (76; 81)	-11,5	< 0,001
	ПАД, мм рт. ст.	54 (48; 60)	44,5 (40; 49)	-17,6	< 0,001
	ИВ САД, %	57,1 $\pm$ 25,5	5 (3; 13,5)	-91,2	< 0,001
	ИВ ДАД, %	50,9 $\pm$ 28,2	12,5 (5; 23,5)	-75,4	< 0,001
	Вариабельность САД, мм рт. ст.	13 (12; 16)	11 (9; 12)	-15,4	< 0,001
	Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	10 (9; 12)	8,9 $\pm$ 1,9	-11,0	< 0,001
Средненочные	САД, мм рт. ст.	128,4 $\pm$ 13,6	107,7 $\pm$ 7,4	-16,1	< 0,001
	ДАД, мм рт. ст.	77,8 $\pm$ 9,9	67,2 $\pm$ 6,2	-13,6	< 0,001
	ПАД, мм рт. ст.	47 (43; 58)	40,5 $\pm$ 6,4	-13,8	< 0,001
	ИВ САД, %	54 (18; 91)	7 (4; 21)	-87	< 0,001
	ИВ ДАД, %	61 (33; 85)	30,5 (13,5; 43,5)	-50	< 0,001
	Вариабельность САД, мм рт. ст.	11 (10; 14)	9,6 $\pm$ 2,5	-12,7	< 0,001
	Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	9,5 $\pm$ 3,3	8,4 $\pm$ 2,5	-11,6	0,014
Утренняя динамика	ВУП САД, мм рт. ст.	48,6 $\pm$ 13,1	41,5 $\pm$ 10,1	-14,6	0,004
	ВУП ДАД, мм рт. ст.	35 (27; 41)	33,2 $\pm$ 8,9	-5,1	0,345
	СУП САД, мм рт. ст.	13 (7; 23)	12 (9; 20)	-7,7	0,541
	СУП ДАД, мм рт. ст.	12 (6; 21)	9 (5; 22)	-25	0,851

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление; ИВ — индекс времени; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; Δ % — динамика параметра через 24 недели лечения; р — уровень значимости.

ние основных параметров артериальной жесткости, а также снижение уровня аортального давления (табл. 3).

За 24 недели приема многоцелевой политаблетки отмечена благоприятная динамика показателей липидного профиля. Произошло снижение ХС неЛПВП с $4,9 \pm 1,0$ до $2,2 \pm 0,5$ ммоль/л, общего

холестерина с $6,2 \pm 1,2$ до $3,4 \pm 0,6$ ммоль/л, триглицеридов с $1,8$ (1,3; 2,5) до $1,3$ (1,04; 1,6) ммоль/л, ХС ЛПНП с $3,9 \pm 0,9$ до $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Через 24 недели терапии выявлено уменьшение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) с $1,3 \pm 0,3$ до $1,2$ (0,9; 1,4) ($p = 0,002$). При исходном сниженном ХС ЛПВП ($\leq 1,0$ ммоль/л

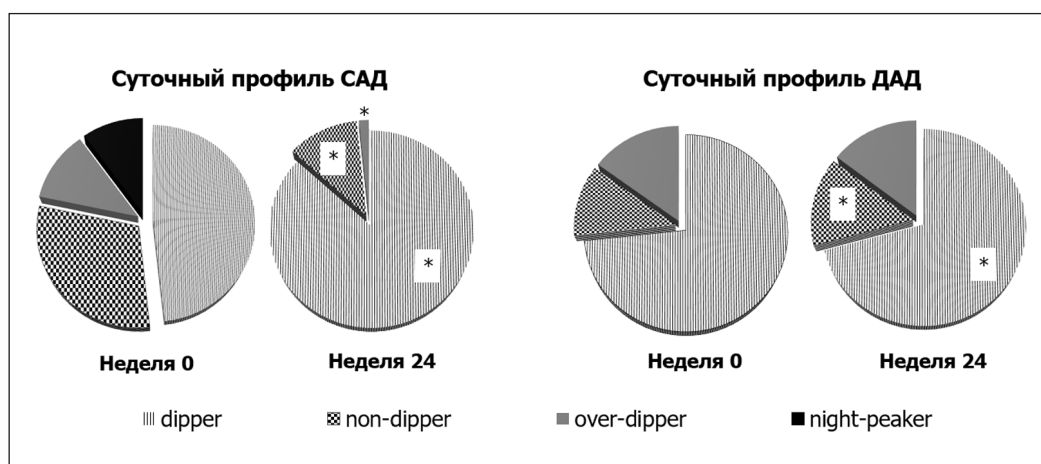


Рисунок 3. Суточный профиль артериального давления на фоне терапии многоцелевой политаблеткой

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление * — значимые отличия между неделями 0 и неделями 24.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МНОГОЦЕЛЕВОЙ ПОЛИТАБЛЕТКОЙ

Параметры СМАД		Неделя 0	Неделя 24	Δ %	р-значение
Среднесуточные	RWTT, мс	130 (126; 140)	140,3 ± 14,6	+7,9	0,011
	PWV _{ao} , м/с	11,6 ± 1,3	11,2 ± 1,3	-3,4	0,015
	dP/dt, мм рт. ст./с	656,5 (565; 770)	542,5 ± 130,8	-17,4	< 0,001
	СА _{дао} , мм рт. ст.	128,5 (124; 133)	110,2 ± 4,9	-14,2	< 0,001
	ДА _{дао} , мм рт. ст.	88,8 ± 7,5	77,4 ± 5,3	-12,8	< 0,001
	ПА _{дао} , мм рт. ст.	38,5 (35; 45)	32 (30; 35)	-16,9	< 0,001
	A _{ixa} , %	9,8 (-3; 20)	2 (-6; 16)	-79,6	< 0,001
Среднедневные	RWTT, мс	130 (124; 141)	139,1 ± 15,9	+7	0,011
	PWV _{ao} , м/с	11,7 ± 1,4	11 (10,2; 12,2)	-5,9	0,031
	dP/dt, мм рт. ст./с	673 (595; 795)	560 (495; 633)	-16,8	< 0,001
	СА _{дао} , мм рт. ст.	131 (127; 136)	112,8 ± 4,9	-13,9	< 0,001
	ДА _{дао} , мм рт. ст.	91,5 ± 7,8	80 (78; 82)	-12,6	< 0,001
	ПА _{дао} , мм рт. ст.	39 (36; 46)	32 (31; 36)	-17,9	< 0,001
	A _{ixa} , %	8,7 ± 14,5	-1 (-7; 14)	-85,5	0,002
Средненочные	RWTT, мс	133 (127,5; 143)	144,5 ± 17,8	+8,6	< 0,001
	PWV _{ao} , м/с	11,4 ± 1,4	10,6 ± 1,2	-7	0,002
	dP/dt, мм рт. ст./с	522 (434,5; 688,5)	464,1 ± 122,3	-11,1	0,013
	СА _{дао} , мм рт. ст.	120,4 ± 12,9	100,5 ± 6,6	-16,5	< 0,001
	ДА _{дао} , мм рт. ст.	79,9 ± 9,9	68,2 ± 6,3	-14,6	< 0,001
	ПА _{дао} , мм рт. ст.	37,5 (35; 46)	32 (29; 35)	-14,7	< 0,001
	A _{ixa} , %	14,1 ± 18,1	7,1 ± 14,9	-49,6	0,005

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления; RWTT — время распространения отраженной волны; PWV_{ao} — скорость распространения пульсовой волны в аорте; dP/dt — максимальная скорость нарастания артериального давления в плечевой артерии; СА_{дао} — аортальное систолическое артериальное давление; ДА_{дао} — аортальное диастолическое артериальное давление; ПА_{дао} — аортальное пульсовое артериальное давление; A_{ixa} — индекс аугментации в аорте; Δ % — динамика параметра через 24 недели лечения; р — уровень значимости.

у мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин [15]) показатель не изменился — $0,9 \pm 0,2$ исходно и $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л через 24 недели ($p = 0,736$). При этом у пациентов с повышенным уровнем отмечено его снижение с 1,3 (1,2; 1,6) до 1,2 (1,04; 1,5) ммоль/л ($p = 0,005$).

На фоне проводимого лечения через 12 и 24 недели ЦУ ХС ЛПНП достигнут у 17 (51,5%) и 28 (84,8%) пациентов высокого риска, у 8 (29,6%) и 15 (55,6%) больных очень высокого риска соответственно. Через 6 месяцев большинство пациентов (68,3%) одновременно достигли ЦУ АД и ХС ЛПНП. При этом шансы одновременного достижения ЦУ офисного АД и ХС ЛПНП в группе высокого риска были в 4 раза выше, чем в группе очень высокого риска (ОШ 4,2 [95% ДИ 1,3–13,4]; $p = 0,014$).

Обсуждение

Достижение ЦУ АД способствует увеличению продолжительности жизни и снижению частоты

сердечно-сосудистых осложнений. Использование фиксированных комбинаций повышает эффективность лечения и ускоряет достижение оптимальных значений АД [13]. По данным исследования STITCH, комбинированная АГТ обеспечивала лучший контроль АД, в отличие от тактики постепенной титрации одного препарата [5]. Результаты исследования ASCOT продемонстрировали, что около 90% больных АГ нуждается в использовании двух и более антигипертензивных препаратов [16].

Учитывая, что сочетание АГ с дислипидемией значительно увеличивает риск кардиоваскулярных катастроф [5], актуальным является применение терапии многоцелевой политаблеткой, включающей индапамид, периндоприл и розувастатин.

Контроль АД находится в центре внимания у пациентов, перенесших COVID-19, поскольку инфекция SARS-Cov-2 приводит к дестабилизации показателей АД и способствует появлению впервые выявленной АГ [8]. В настоящем исследовании на



амлодипин/периндоприл/розувастатин

НАША ЦЕЛЬ

МЕНЬШЕ ТАБЛЕТОК

НИЖЕ ДАВЛЕНИЕ

НИЖЕ ХОЛЕСТЕРИН³

Для пациентов с АГ/ гиперхолестеринемией¹
(в т.ч. со стабильной стенокардией)




 ПОДРОБНЕЕ О ПРЕПАРАТЕ

Амлодипин/Периндоприл/Розувастатин

5 мг/ 4 мг/ 10 мг
5 мг/ 8 мг/ 10 мг
5 мг/ 8 мг/ 20 мг
10 мг/ 8 мг/ 20 мг

1 таблетка в сутки

2 фактора риска под контролем: АГ и ДЛП

3 молекулы в составе



индапамид/периндоприл/розувастатин

НАША ЦЕЛЬ

МЕНЬШЕ ТАБЛЕТОК

НИЖЕ ДАВЛЕНИЕ

НИЖЕ ХОЛЕСТЕРИН³

Для пациентов с АГ и гиперхолестеринемией²




 ПОДРОБНЕЕ О ПРЕПАРАТЕ

Индапамид/Периндоприл/Розувастатин

1,25 мг/ 4 мг/ 10 мг
2,5 мг/ 8 мг/ 10 мг
1,25 мг/ 4 мг/ 20 мг
2,5 мг/ 8 мг/ 20 мг

1 таблетка в сутки

2 фактора риска под контролем: АГ и ДЛП

3 молекулы в составе

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия

Источники информации: 1. Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-амло. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-инда. 3. Kravos Andrej, Breda, Barbič Žagar. Optimus Study Results: Observation of Treatment Efficacy of a Single-pill Combination of Rosuvastatin, Perindopril and Indapamide in the Simultaneous Treatment of Arterial Hypertension and Hyperlipidemia in Clinical Practice. Medicinski razgledi. 2023.

фоне 24-недельной терапии многоцелевой политаблеткой отмечено снижение исходного уровня АД ($p < 0,001$). К окончанию периода наблюдения ЦУ достигнут у 90% пациентов, что отражает высокую антигипертензивную эффективность терапии при АГ 1–2-й степени. Данные значения согласуются с результатами, полученными в исследовании ЛИДЕР [17].

СМАД является не только важным инструментом диагностики АГ, но и методом оценки эффективности проводимой терапии [18]. В Европейском практическом руководстве по СМАД продемонстрировано преимущество средних значений АД над офисными показателями в отношении прогнозирования исходов у пациентов с АГ [19]. В данной работе отмечено снижение среднесуточных САД и ДАД на 13,5% и 11,9% соответственно. Схожие результаты получены С. В. Недогодой и соавторами (2021), которые применяли фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин у пациентов после COVID-19 [20].

Помимо изучения средних значений АД, важным является анализ суточного профиля, поскольку ночной уровень АД обладает большим прогностическим значением [11]. В данной работе за 24 недели терапии многоцелевой политаблеткой отмечена значимая гармонизация показателей у пациентов, отнесенных к группе с профилем night-peaker и non-dipper.

В исследовании, посвященном оценке утренней динамики АД, описана связь повышенных значений величины утреннего подъема с развитием инсульта [18]. Авторами было отмечено снижение данного показателя на 14,6% на фоне приема многоцелевой политаблетки.

Артериальная жесткость — маркер кардиоваскулярной патологии [21], высокие показатели АД способствуют повышению ригидности артерий. Вирус SARS-CoV-2 обладает тропностью к эндотелию сосудистой стенки, что приводит к дополнительному увеличению жесткости артерий различного калибра [22]. В данном исследовании на фоне 24 недель лечения произошло снижение параметров суточной артериальной жесткости — PWVao, dP/dt, A1xao, что позитивно характеризует терапию многоцелевой политаблеткой.

Центральное АД отражает истинную нагрузку на стенку крупных сосудов и левый желудочек, поэтому его определение также позволяет оценивать эффективность АГТ [23]. По современным представлениям, параметры центрального АД более точно отражают сердечно-сосудистый риск по сравнению со значениями офисного АД [24]. На фоне приема многоцелевой политаблетки отмечено сни-

жение значений аортального давления — САДао, ДАДао, ПАДао.

Достижение ЦУ ХС ЛПНП является еще одной актуальной проблемой пациентов с АГ. Инфекция COVID-19 способствует нарушению липидного обмена [25], что требует от врачей более пристального внимания к этой группе пациентов. Использование терапии многоцелевой политаблеткой с антигипертензивным и гиполипидемическим эффектом, безусловно, перспективное решение данной проблемы. Статины являются препаратами первой линии при дислипидемии, при недостижении ЦУ ХС ЛПНП рекомендовано добавление к терапии эзетимиба.

В данной работе на фоне монотерапии розувастатином (12 недель терапии многоцелевой политаблеткой) ЦУ ХС ЛПНП достигнут у 17 (51,5%) пациентов высокого риска, у 8 (29,6%) больных очень высокого риска — 28,3% и 13,3% от всех обследованных лиц соответственно. Полученные результаты соотносятся с более ранним исследованием DA VINCI (2019), в котором количество пациентов, достигших ЦУ ХС ЛПНП, составило 25% и 11% в группах высокого и очень высокого риска соответственно [26].

Согласно данным метаанализа, показано, что большее снижение ХС ЛПНП наблюдается при добавлении эзетимиба к принимаемым статинам (–26%), в отличие от увеличения дозы статина (–9,7%) [27]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирована большая эффективность в отношении достижения ЦУ ХС ЛПНП комбинированной терапии розувастатином умеренной интенсивности (10 мг) и эзетимибом (10 мг) по сравнению с более интенсивной терапией розувастатином (20 мг) [28]. Приведенные данные указывают, что в большинстве случаев необходимо усиление гиполипидемической терапии вторым препаратом для оптимизации лечения и достижения ЦУ ХС ЛПНП. По данным настоящего исследования добавление эзетимиба почти в 4 раза увеличило шансы достижения ЦУ ХС ЛПНП. К окончанию наблюдения у 43 пациентов (71,7%) зарегистрирован ЦУ ХС ЛПНП: 28 (84,8%) больных высокого риска, 15 (55,6%) очень высокого риска.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что, по данным СМАД, 24-недельная терапия многоцелевой политаблеткой, включающей индапамид, периндоприл и розувастатин (Роксатенз-инда, КРКА), приводит к значимому снижению среднесуточных значений АД и способствует гармонизации суточного профиля. За 6 месяцев терапии одновременное достижение

ЦУ АД и ХС ЛПНП отмечено у 68,3 % больных АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19. Помимо этого, терапия многоцелевой политаблеткой продемонстрировала выраженное органопротективное действие, заключающееся в уменьшении суточной артериальной ригидности и центрального АД.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23–25–00381. / The study was conducted within the grant of the Russian Science Foundation, project No. 23–25–00381.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании КРКА (Словения), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материалы статьи. / The article was prepared with the informational support of the KRKA Company (Slovenia), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А., Арутюнов Г. П. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамирила и индапамида. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3782. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782 [Konradi AO, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Ratova LG, Libis RA, Arutyunov GP et al. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3782. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782. In Russian].
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
3. Ротарь О. П., Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Толкунова К. М. и др. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга MMM2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014 [Rotar OP, Erina AM, Boiarinova MA, Moguchaia EV, Kolesova EP, Tolkunova KM et al. Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014. In Russian].
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press. 2018;27(6):314–340. doi:10.1080/08037051.2018.1527177
5. Кашталап В. В. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285 [Kashtalap VV. Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation). Russian Journal of Cardiology. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285. In Russian].
6. Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного восточносибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865. doi:10.15829/1728-8800-2021-2865 [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Ruf RR, Shalnova SA, Drapkina OM. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2865. doi:10.15829/1728-8800-2021-2865. In Russian].
7. Svinin GE, Kutsenko VA, Shalnova SA, Yarovaya EB, Imaeva AE, Balanova YA et al. Validation of SCORE2 on a sample from the Russian population and adaptation for the very high cardiovascular disease risk region. PLoS ONE. 2024;19(4):e0300974. doi:10.1371/journal.pone.0300974
16. Ротарь О. П. Рожденные в исследовании ASCOT доказательства не менее важны спустя 15 лет. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(3):46–53. doi:10.38109/2225-1685-2021-3-46-53 [Rotar OP. Evidence born from ASCOT trial-still important after 15 years. Eurasian Heart Journal. 2021;(3):46–53. doi:10.38109/2225-1685-2021-3-46-53. In Russian].
17. Небиридзе Д. В., Сафарян А. С., Выгодин В. А., Драпкина О. М., Бойцов С. А. Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):12–20. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-12-20 [Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Drapkina OM, Boytsov SA. Modern possibilities of achieving target blood pressure level in hypertensive patients in outpatient practice: the LEADER study results. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):12–20. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-12-20. In Russian].
18. Горбунов В. М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3456. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456 [Gorbunov VM. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3456. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456. In Russian].
19. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359–1366. doi:10.1097/HJH.0000000000000221
20. Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Лутова В. О. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4766. doi:10.15829/1560-4071-2021-4766 [Nedogoda SV, Ledyayeva AA, Chumachek EV, Tsoma VV, Salasyuk AS, Lutova VO et al. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed-dose combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in hypertensive patients after COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4766. doi:10.15829/1560-4071-2021-4766. In Russian].
21. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьников Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия

и профилактика. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].

22. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

23. Силкина С. Б., Антропова О. Н., Осипова И. В. Суточный профиль периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4754. doi:10.15829/1560-4071-2022-4754 [Silkina SB, Antropova ON, Osipova IV. Twenty-four-hour profile of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4754. doi:10.15829/1560-4071-2022-4754. In Russian].

24. Tomlinson LA, Selvarajah V, Wilkinson IB. Rate-limiting step: can different effects of antihypertensives on central blood pressure be translated into outcomes? *Hypertension*. 2011;57(6):1047–1048. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA

25. Sorokin A, Karathanasis S, Yang Z, Freeman L, Kotani K, Remaley A. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J*. 2020;34(8):9843–9853. doi:10.1096/fj.202001451

26. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovannucci P, Bray S, Kiru G et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279–1289. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047

27. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):829–837. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105

28. Hong KS, Bang OY, Park JH, Jung JM, Lee SH, Song TJ et al. Moderate-intensity rosuvastatin plus ezetimibe versus high-intensity rosuvastatin for target low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with recent ischemic stroke: a randomized controlled trial. *J Stroke*. 2023;25(2):242–250. doi:10.5853/jos.2022.02957

Информация об авторах

Олейников Валентин Элиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0002-7463-9259, e-mail: v.oleynikov@gmail.com;

Авдеева Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0003-4266-5900, e-mail: eliseeva.iv1@gmail.com;

Павленко Ксения Игоревна — ассистент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0009-0003-3002-5815, e-mail: Ksenia-p2017@mail.ru;

Бабкина Инна Александровна — ассистент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0002-3845-0854, e-mail: innalevina@mail.com;

Томашевская Юлия Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0003-3374-9205, e-mail: t.julia74@mail.ru.

Author information

Valentin E. Oleynikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0002-7463-9259, e-mail: v.oleynikov@gmail.com;

Irina V. Avdeeva, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0003-4266-5900, e-mail: eliseeva.iv1@gmail.com;

Ksenia I. Pavlenko, MD, Assistant, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0009-0003-3002-5815, e-mail: Ksenia-p2017@mail.ru;

Inna A. Babkina, MD, Assistant, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0002-3845-0854, e-mail: innalevina@mail.com;

Yulia A. Tomashevskaya, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0003-3374-9205, e-mail: t.julia74@mail.ru.