

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова

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

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Концевая А. В. (Москва)

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. (США)
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. (Канада)
Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)
Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

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

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования,
импакт-фактор РИНЦ (2014) 0,676

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

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

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

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

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

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

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

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

18+

**V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre**

**First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg**

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Kontsevaya A. V. (Moscow)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (USA)
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 (Canada)
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)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
V. S. Moiseev (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
A. Zanchetti (Milan, Italy)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

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

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

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

The Journal is included
in the Russian Citation Index,
RCI impact-factor (2014) 0,676

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Afanasieva O. V.

Makeup Morozov P. V.

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

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

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

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

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

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

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

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

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

Содержание:

- 536** Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. **Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам?**
- 551** Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Евсюков А. А., Данилова Л. К., Топольская Н. В., Косинова А. А., Штрих А. Ю., Шульмин А. В. **Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ**
- 560** Громова Е. А., Гафаров В. В., Панов Д. О., Гагулин И. В., Гафарова А. В. **Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с нарушениями сна в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)**
- 571** Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Федорова Н. В., Безденежных А. В., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. **Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и его связь с сахарным диабетом 2-го типа и предиабетом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области**
- 584** Гакова Е. И., Акимова Е. В., Кузнецов В. А. **Некоторые эпидемиологические аспекты курения школьников — одного из факторов риска артериальной гипертензии (восемнадцатилетняя динамика)**
- 594** Сумеркина В. А., Чулков В. С., Головнева Е. С., Чулков В. С. **Возрастные особенности липидного, углеводного обмена и показателей системы гемостаза у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома**

Content:

- Mironova S. A., Zvartau N. E., Konradi A. O. **Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers?**
- Grinshtein Yu. I., Petrova M. M., Shabalin V. V., Ruf R. R., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., A. A. Evsyukov, Danilova L. K., Topolskaya N. V., Kossinova A. A., Shtrikh A. Yu., Shulmin A. V. **The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF**
- Gromova E. A., Gafarov V. V., Panov D. O., Gagulin I. V., Gafarova A. V. **Hypertension risk in population with sleep disturbance in Russia/Siberia (WHO program “MONICA-psychosocial”): Focus on gender differences**
- Sumin A. N., Bezdenzhnykh N. A., Fedorova N. V., Bezdenzhnykh A. V., Indukaeva E. V., Artamonova G. V. **Cardio-ankle vascular index and its association with type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: the results of the ESSE-RF study in Kemerovskaya region**
- Gakova E. I., Akimova E. V., Kuznetsov V. A. **Epidemiology aspects of smoking among pupils (18 years of dynamics)**
- Sumerkina V. A., Chulkov V. S., Golovneva E. S., Chulkov V. S. **Age-related features of lipid and carbohydrate metabolism and hemostasis in young patients with different components of the metabolic syndrome**

Содержание:

- 610** Давыдкин И. Л., Козлова Н. С.,
Золотовская И. А., Ройтман Е. В.
**Артериальная гипертензия у больных
истинной полицитемией: особенности
нарушения процессов микроциркуляции**
- 620** Пенина Г. О., Заславский А. С.
**Острые нарушения мозгового
кровообращения на Севере —
семилетний опыт использования
территориально-популяционного
Регистра инсульта Республики Коми**
- 629** Горцева А. А., Бочкарёв М. В.,
Коростовцева Л. С., Свирыев Ю. В.
**Определение роли субъективных
методов обследования в диагностике
нарушений дыхания во сне**

Content:

- 610** Davydkin L. L., Kozlova N. S.,
Zolotovskaya I. A., Roitman E. V.
**Hypertension in patients with
polycythemia vera: Focus on
microcirculation**
- 620** Penina G. O., Zaslavskiy A. S. **Ischemic
stroke in inhabitants of the European North:
analysis of the risk factors**
- 629** Gortseva A. A., Bochkarev M. V.,
Korostovtseva L. S., Sviryaev Y. V.
**The role of screening questionnaires
in diagnosis of sleep-disordered breathing**



Глубокоуважаемые читатели!

Артериальная гипертензия (АГ) — это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, так как осложнения АГ ведут к преждевременным смертям, инвалидности и временной нетрудоспособности, то есть к потерям трудовых ресурсов страны. К сожалению, динамика распространенности факторов риска самой АГ по данным эпидемиологических исследований не дает поводов для оптимизма и не позволяет предположить снижение распространенности самой АГ в ближайшие годы. Трехкратное увеличение доли мужчин с ожирением уже ассоциировано с ростом распространенности АГ именно у мужчин; мы впервые наблюдаем большую долю мужчин с АГ по сравнению с женщинами. Есть ли способ управления АГ на популяционном уровне? Международный опыт и доказательная медицина говорят о том, что в условиях сложно контролируемого роста ожирения это можно сделать за счет снижения потребления соли. На популяционном уровне это сделать непросто, но при определенных законодательных мерах в сочетании с работой с пищевой индустрией это возможно.

Любые популяционные профилактические меры требуют эпидемиологического обоснования. В данном номере вы найдете ряд статей посвященных различным аспектам эпидемиологии АГ и ассоциированных с ней состояний, выполненных в различных регионах. Важно, что эпидемиологические аргументы для лиц, принимающих решения, получают на региональном уровне, что может быть значимым аргументом поддержки региональных программ профилактики. Однако при сопоставлении данных региональных исследований

с многоцентровыми всегда необходимо помнить о стандартизации по возрасту. Данные многоцентровых исследований, таких как ЭССЕ-РФ, всегда стандартизованы по возрасту, если регион анализирует свои собственные данные, то прямое сравнение со средними показателями всего исследования возможно только при применении к этим данным стандартизации по возрасту по той же методологии. В то же время на региональном уровне для принятия управленческих решений могут быть интереснее нестандартизованные данные.

Очень важным направлением исследований являются регистры, которые позволяют оценить качество и исходы лечения. В последнее десятилетие проведен ряд многоцентровых регистров острого коронарного синдрома, а вот в отношении другого тяжелого осложнения АГ — инсультов, регистров гораздо меньше. В данном номере есть статья, посвященная популяционному регистру инсультов в Республике Коми, его значительным преимуществом является всеобщий охват пациентов с данной патологией. В то же время необходимы регистры с фиксацией отдаленных исходов в течение 1–3 лет после инсульта и более. Значительные инвестиции в рамках реализации сосудистой программы и Национального проекта здоровья привели к существенному улучшению оказания медицинской помощи пациентам с острыми сердечно-сосудистыми катастрофами на госпитальном этапе, о чем свидетельствуют, в том числе, результаты данного регистра. Однако пока не совсем ясно, насколько достигнутые эффекты госпитального этапа лечения поддерживаются потом в ходе наблюдения в амбулаторных условиях, и нет ли здесь резервов снижения смертности. Для ответа на этот вопрос нужны регистры с отслеживанием лечения и прогноза пациентов в течение нескольких лет.

Широкий спектр тематик публикаций данного номера еще раз подчеркивает неисчерпаемость темы АГ (маркеры риска, патофизиология, эпидемиология, экономика и другие). Мы надеемся, что они будут полезны для вашей практической деятельности и станут источником вдохновения для научной работы.

С уважением,

Руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий
отдела эпидемиологии ХНИЗ
ФГБУ ГНИЦ Профилактической
медицины Минздрава России, д. м. н.
А. В. Концевая

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61:616.12-008.331.1

Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам?

С. А. Миронова¹, Н. Э. Звартау^{1,2}, А. О. Конради^{1,2}

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

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Миронова Светлана Алексеевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова,
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Статья поступила в редакцию
23.10.16 и принята к печати 18.11.16.

Резюме

В связи с высокой распространенностью хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время, а также рядом недостатков традиционных параметров оценки почечной функции в последние несколько лет все больше внимания уделяется поиску новых маркеров поражения почек для более ранней и точной диагностики начала ХБП. В представленном обзоре приведены данные литературы о традиционных маркерах поражения почек в сравнении с новыми биохимическими маркерами, отражающими в основном тубулоинтерстициальное повреждение почек, происходящее на более ранних этапах поражения почек, проанализирована возможность использования ряда биомаркеров, таких как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, молекула почечного повреждения, цистатин С и печеночная форма белка, связывающая жирные кислоты, в ранней диагностике как острого, так и хронического поражения почек, в том числе при гипертензивной нефропатии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, тубулоинтерстициальное повреждение почек, биомаркеры поражения почек

Для цитирования: Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? Артериальная гипертензия. 2016;22(6):536–550. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.

Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers?

S. A. Mironova¹, N. E. Zvartau^{1,2}, A. O. Konradi^{1,2}

¹ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana A. Mironova,
V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Received 23 October 2016;
accepted 18 November 2016.

Abstract

Given the high prevalence of chronic kidney disease (CKD) at the present time, as well as a number of shortcomings of traditional parameters of kidney function estimation, in the last few years more and more attention is paid to the search for new renal injury markers for earlier and accurate diagnosis of the onset of CKD. This paper reviews the available evidence on traditional markers of renal injury in comparison with the new biochemical markers, reflecting mainly tubulointerstitial kidney injury that occurs in the earlier stages of kidney disease. Moreover, we discuss the potential of a number of biomarkers, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, cystatin C, and liver fatty acid binding protein for early diagnosis of both acute and chronic kidney disease, including hypertensive nephropathy.

Key words: arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, tubulointerstitial kidney injury, biomarkers of kidney injury

For citation: Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):536–550. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.

Введение

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) сохраняет лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Это связано с тем, что повышение уровня системного артериального давления (АД) приводит к возрастанию давления в капиллярах клубочков, что, в свою очередь, ведет к увеличению фильтрации белка через базальную мембрану, повреждает эндотелий и вызывает выброс цитокинов и других растворимых медиаторов, вызывая в конечном итоге замещение нормальной почечной ткани фиброзной. Ключевую роль при этом играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным эффекторным пептидом которой является ангиотензин II (А-II) — мощнейший прессорный фактор организма. В присутствии А-II усиливаются пролиферация мезангиальных, интерстициальных

и других клеток паренхимы почек, миграция макрофагов/моноцитов, воспалительные процессы, нарастают эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудов, что в конечном счете приводит к возникновению хронической болезни почек (ХБП), усугубляющей течение уже имеющейся гипертензии и являющейся одной из основных причин резистентности больных к антигипертензивной терапии.

Так, по данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти независимо от других факторов риска. Было показано, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64 % выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая

обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации [1–2]. Поэтому несомненно, что более своевременная диагностика поражения почек при АГ является очень актуальной, так как выявление начальных признаков гипертензивной нефропатии позволяет сформулировать принципы ранней, эффективной и безопасной терапии пациентов с кардиоренальной патологией и замедляет прогрессирование АГ.

Стандартные методы оценки функции почек

В течение долгого времени основными критериями поражения почек при АГ считались оценка уровня креатинина (Кр) крови, альбуминурии и расчет СКФ. Однако они имеют определенные ограничения.

Креатинин сыворотки крови является наиболее часто исследуемым, доступным для повседневной клинической практики маркером функции почек на протяжении последних 40 лет. Считается одним из наиболее надежных в отношении диагностики устойчивых нарушений клубочковой фильтрации. Однако уровень Кр варьирует в зависимости от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, принимаемых медикаментов, водно-солевого обмена [3]. В диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ, и эти различия больше и более непредсказуемы у пациентов с ХБП, так как при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего возникает завышенная оценка функции почек. Таким образом, Кр сыворотки не является достаточно чувствительным показателем сниженной СКФ [4].

Еще одним показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. Определение СКФ имеет важнейшее значение для диагностики, определения стадии заболевания, оценки прогноза, выбора тактики лечения, решения вопроса о начале заместительной терапии при ХБП.

На сегодняшний день широкое распространение в практике получили простые и доступные расчетные методы оценки СКФ (формула Кокрофта–Голта, формулы MDRD, CKD-EPI), которым отдают предпочтение перед 24-часовой пробой Реберга–Тареева. СКФ может рассчитываться по специальным формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров фильтрации.

Используемая в настоящее время формула Кокрофта–Голта, которая была разработана для оценки клиренса креатинина, а не для СКФ, широко

не проверялась в отношении предсказания СКФ. Существуют данные, что формула Кокрофта–Голта завышает СКФ на 23 % [5].

MDRD (получена в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease) [6] и CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), разработанная в последующем той же группой исследователей [7–8], — в настоящее время две наиболее распространенные формулы для расчета СКФ по сывороточному креатинину.

Результат расчета СКФ по формуле MDRD учитывает пол, возраст, расу и нормализован относительно условной средней поверхности тела человека 1,73 м², что позволяет использовать его для градации уровня клубочковой фильтрации и классификации стадии ХБП. Считается, что формула MDRD точнее и надежнее оценивает СКФ (особенно на 4–5-й стадиях ХБП), чем формула Кокрофта–Голта. Однако она имеет определенные недостатки:

1) при ХПБ значения СКФ в 6 % случаев могут быть завышены;

2) у лиц без ХПБ значения СКФ в 29 % случаев могут быть занижены;

3) в 90 % случаев показатели СКФ находятся в диапазоне ± 30 % от прямо измеряемых значений СКФ (по экзогенным маркерам);

4) некорректно отражает результаты на уровне истинной скорости фильтрации > 60 мл/мин/1,73 м², а также у представителей монголоидной расы и ряда этносов;

5) формула MDRD завышает стадии ХПБ у пациентов, в действительности находящихся на стадиях тяжести C2 и C3, но правильно классифицирует пациентов на стадиях C4 и C5, что является весьма существенным при мониторинге ХПБ и поэтому в этих случаях показатели СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, должны рассматриваться критически [9];

6) формула не валидирована для детей (< 18 лет), беременных, пожилых (> 70 лет) и лиц с нормальной функцией почек или незначительно сниженной функцией почек. При скрининге использование формулы MDRD завышает количество пациентов с ХБП.

Формула CKD-EPI на сегодняшний день является наиболее совершенной, повышает точность расчетов в области значений 60–90 мл/мин/1,73 м², то есть в том числе у здоровых лиц и пациентов с начальной ХБП, а также у представителей всех рас. В настоящее время рекомендуется к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки СКФ [10]. Однако расчет СКФ по уровню креатинина

крови ориентирован на условного «среднестатистического» пациента и все же остается менее точным, особенно в ситуациях с быстрым снижением функции почек, при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии, с целью решения вопроса о дозировке нефротоксичных препаратов.

Альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка и с трансапикалярной потерей альбумина. Недавние сообщения поддержали использование альбуминурии как маркера прогрессии и неблагоприятных исходов ХБП при АГ. Также было доказано, что уровень альбумина в моче является независимым предиктором развития гипертензии в общей популяции [11], были получены данные о наличии дисфункции эндотелия у пациентов без клинически доказанного атеросклероза, но имеющих альбуминурию [12]. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития терминальной почечной недостаточности, острого почечного повреждения (ОПП) и прогрессирования ХБП в любом диапазоне СКФ существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой. Таким образом, альбуминурия имеет самостоятельное диагностическое и прогностическое значение, в связи с чем современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом величины СКФ и уровня альбуминурии [13]. Однако снижение СКФ может наблюдаться и при отсутствии альбуминурии и не всегда коррелирует с ее значениями и, наоборот, при гибели большого процента почечной ткани при тубулоинтерстициальных, гломерулярных поражениях почки альбуминурия может не выявляться. В настоящее время для удобства измерения альбуминурии применяется соотношение альбумин/креатинин (Ал/Кр) в разовой порции мочи, однако в связи с тем, что на экскрецию креатинина влияет множество факторов, как было указано выше, соотношение Ал/Кр также не дает точной оценки функции почек на ранних этапах ее поражения.

Но основным и главным недостатком всех вышеперечисленных маркеров является то, что они в основном отражают повреждение гломерулярного аппарата, что иногда происходит на более поздних этапах поражения почки, и не показывают четкой взаимосвязи между структурными изменениями почечной ткани и чисто функциональными изменениями СКФ [14]. Поэтому существует необходимость в поиске новых, более ранних маркеров субклиниче-

ского нарушения функции почек, отражающих тубулоинтерстициальное изменение почечной ткани, что позволило бы оценить повреждение почек при АГ на более ранних этапах ее развития с последующей оценкой наличия его прогрессирования.

Новые методы оценки структурно-функционального состояния почек

В последнее время много внимания стало уделяться показателям ренального кровотока при ультразвуковой доплерографии почек, которые могут помочь в оценке степени фиброза почечной ткани. Прежде всего, к ним относятся индекс резистентности (ИР) (индекс Пурселота) и пульсационный индекс (индекс Геслинга). Ультразвуковая доплерография почечных артерий с определением индексов внутривисцерального сопротивления в настоящее время применяется для диагностики и прогнозирования дальнейшего исхода многих острых [15–17] и хронических заболеваний почек [18–19]. Некоторые авторы предлагают использовать данные ультразвуковые показатели для оценки резерва почечного кровотока и целесообразности, например, проведения стентирования почечной артерии у лиц с реноваскулярной гипертензией атеросклеротического генеза [20–22].

В последние годы также рядом авторов показано, что дуплексное сканирование почечных артерий — важнейший метод для выявления ранних нарушений внутривисцерального кровотока и при АГ [23–24]. По данным исследований индекс резистентности коррелирует в большей степени с возрастом пациентов, длительностью АГ, уровнем систолического и среднего АД, степенью АГ. Увеличенный ИР может служить ранним индикатором начинающегося гломерулосклероза и в конечном счете — почечной недостаточности при АГ [23]. Kawai T. и соавторы (2013) при обследовании 120 пациентов доказали, что пациенты с высокой вариабельностью систолического АД преимущественно в дневные часы имеют более высокий ИР по данным ультразвуковой доплерографии сосудов почек. Кроме того, ИР также положительно коррелировал с уровнем сосудистой жесткости у этих пациентов [25]. В другом не менее значимом исследовании при обследовании 264 человек с эссенциальной гипертензией в возрасте от 30 до 70 лет были выявлены четкие положительные корреляции повышения ИР с увеличением скорости распространения пульсовой волны, что доказывает роль ИР как маркера системных сосудистых изменений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [26].

Таким образом, индексы внутривисцерального сопротивления являются надежными ультразвуково-

выми маркерами интерстициального фиброза почечной ткани и могут быть использованы для более раннего выявления начальной ХБП при АГ.

Кроме того, в течение последних нескольких лет было открыто и в настоящее время активно изучается множество различных ранних специфических биомаркеров повреждения почек. Наибольший интерес среди них представляют цистатин С, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или Липокалин-2, KIM-1 (kidney injury molecule 1) — молекула почечного повреждения, L-FABP (renal liver-type fatty acid binding protein) или печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, которые показали высокую чувствительность при ранних стадиях острого, в том числе и ишемического, поражения почек [27–29]. На сегодняшний день получены результаты многочисленных исследований, свидетельствующих об их повышении и при хроническом повреждении почек [30–33], в том числе пропорционально тяжести поражения [34–36]. Они преимущественно отражают наличие тубулоинтерстициального поражения, что делает их перспективными кандидатами на роль маркеров раннего повреждения почек при АГ, для которой характерно как поражение клубочка, так и развитие тубулоинтерстициального фиброза. При этом очень важно, что данные биомаркеры потенциально можно выявить в моче до снижения объема почечной фильтрации, появления альбуминурии и азотемии.

Наиболее изученным маркером у больных с повреждением почек является цистатин С — негликозилированный белок, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, точный эндогенный маркер патологии почек, а также высокочувствительный маркер сердечно-сосудистых событий у больных АГ, который: 1) синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, в ответ на повреждение или ишемию и содержится в больших количествах во всех биологических жидкостях; 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану, реабсорбируется проксимальными почечными канальцами, но не секретруется ими; 3) при канальцевой дисфункции не реабсорбируется проксимальными канальцами и появляется в моче [37]. В норме в сыворотке крови постоянно присутствует некоторое количество цистатина С, которое обусловлено постоянной скоростью его синтеза, а также выведением его из организма, которое зависит преимущественно от почечной функции.

Цистатин С (наряду с инсулином) на сегодняшний день рассматривается как «золотой стандарт» определения СКФ как интегрального показателя

функции почек. Как маркер СКФ сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин и клиренс креатинина, так как способен диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации); отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПП; точно оценивать ренальные функции у педиатрических, гериатрических пациентов, беременных женщин, у лиц с нестандартным телосложением, дефицитом или избыточным развитием мышечной массы, больных сахарным диабетом, ожирением; прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения функции почек.

Таким образом, измерение уровней цистатина С в сыворотке и в моче позволяет провести быстрый скрининг ренальных функций, так как измерение цистатина С в сыворотке с большой чувствительностью и специфичностью отражает СКФ и поражение гломерулярного аппарата почки, а измерение цистатина С в моче дает представление о состоянии тубулярных функций.

Применение цистатина С в клинической практике носит широкомасштабный характер. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, он блокирует их активность и, тем самым, осуществляемую ими деградацию внеклеточного матрикса [38]. Таким образом, сывороточный уровень цистатина С стимулирует синтез или распад внеклеточных структур в стенках сосудов, в частности при атеросклерозе [39], участвует в ремоделировании миокарда при сердечной недостаточности [40–42], является независимым предиктором кардиальных событий и существенно улучшает раннюю стратификацию рисков у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST [43–47], может служить маркером прогноза тяжести ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Согласно полученным данным, цистатин С является показателем инвазии раковых опухолей и кроме того — маркером неблагоприятного исхода при онкологических заболеваниях [48–50].

Цистатин С в сыворотке крови служит более точным маркером, отражающим поражение клубочкового аппарата и изменение клубочковой фильтрации почек при остром и хроническом повреждении почек [51], что имеет наиболее важное значение при трансплантации почек [52–54], при оценке контраст-индуцированной нефропатии [55], для быстрого и более точного подсчета СКФ при ОПП в отделениях интенсивной и неотложной терапии [56]. Кроме того, цистатин С может быть полезным для скрининга мягких и умеренных стадий ХБП у пациентов с сахарным диабетом, служит ранним

маркером начала диабетической нефропатии и более надежно отражает изменения СКФ, чем креатинин [57–60]. Так, в одном исследовании авторы доказали, что сывороточный цистатин С ассоциирован с утолщением комплекса интима-медиа и наличием бляшек в сонных артериях без наличия клинически выраженных ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний [61]. В свою очередь, по данным других исследований, выявлено, что увеличение сывороточного уровня цистатина С является потенциальным маркером сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [62], служит альтернативой креатинину для выявления высокого риска смертности и кардиоваскулярных событий у пациентов с ХБП [63], в том числе и повышенный уровень цистатина С в моче также ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [64–65].

С учетом всего вышесказанного применение цистатина С как в сыворотке крови, так и в моче может внести неоценимый вклад в оценку функции почек и при АГ для выявления их начального повреждения как органов-мишеней, оценки дальнейшей прогрессии гипертонической нефропатии, кардиоваскулярных и ренальных осложнений при гипертензии. Так, при обследовании 60 пациентов с АГ для выявления ассоциации между повышенным уровнем цистатина С в сыворотке крови и поражением органов-мишеней были определены сывороточные уровни цистатина С, клиренс креатинина, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях, скорость экскреции альбумина с мочой. Уровни цистатина С отрицательно коррелировали с клиренсом креатинина ($r = -0,617$) и положительно — со средним значением систолического АД за сутки ($r = 0,308$), ИММЛЖ ($r = 0,528$) и индексом массы тела ($r = 0,539$). И цистатин С, и показатели скорости экскреции альбумина с мочой были независимо связаны со средними показателями систолического АД за сутки. Данное исследование демонстрирует, что цистатин С может быть полезным и подходящим маркером ренальной функции, маркером тяжести кардиоваскулярных и ренальных осложнений и поражения органов-мишеней у пациентов с АГ [66].

Имеются данные о том, что повышение данного маркера можно обнаружить у больных АГ задолго до развития поражения почек, выявляемого стандартными показателями (уровень Кр крови, СКФ) [67], что также доказывает повышение цистатина С в сыворотке крови у пациентов с начальной АГ до появления альбуминурии, как раннего маркера поражения почек и эндотелиальной дисфункции [68]. Немаловажен и тот факт, что определение

СКФ по цистатину С на ранних стадиях АГ — более чувствительный метод для прогнозирования развития альбуминурии, чем определение клиренса креатинина, так как нередко гиперфилтрация при АГ предшествует появлению альбуминурии [69]. Кроме того, сывороточный уровень цистатина С является лучшим прогностическим фактором повышения скорости распространения пульсовой волны у пациентов с АГ, чем альбуминурия [70]. Еще одним фактором стало обнаружение повышенного сывороточного уровня цистатина С у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ во время сна без клинически выраженной ХБП, что позволяет сделать вывод, что цистатин С является маркером раннего повреждения почек, латентного течения ХБП и кардиоваскулярного риска, которые обусловлены синдромом обструктивного апноэ во время сна [71–72].

Таким образом, определение СКФ по цистатину С на ранних стадиях гипертензии является целесообразным для своевременного обнаружения гиперфилтрации и прогнозирования последующего развития альбуминурии.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, впервые был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, но синтезируется в том числе и иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, клетками почечных канальцев, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов, находящихся в состоянии стресса, например, из-за инфекций, воспаления, при ишемии, при неопластической пролиферации, в тканях, подверженных инволюции [73–74], а в норме экспрессируется этими же клетками организма в очень низких концентрациях.

В настоящее время измерение уровня NGAL в сыворотке крови и в моче используется при диагностике многих неренальных патологий. Измерение NGAL в сыворотке крови может быть полезным для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, его уровни независимо связаны с заболеваниями коронарных артерий, инсулинорезистентностью и систолическим артериальным давлением [75]. Уровень NGAL в сыворотке крови повышен у пациентов с ХСН, является показателем ее тяжести и неблагоприятных исходов [76], а ренальное нарушение у пациентов с ХСН характеризуется не только снижением СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, но и наличием тубулярных повреждений, измеряемых по повышению концентрации NGAL в моче [77–78]. Также уровень сывороточного NGAL является предиктором воз-

никновения хронической сердечной недостаточности у пациентов с АГ [79]. Известно, что высокие уровни NGAL синтезируются при миокардиальной ишемии в коронарных сосудах [80] и кардиомиоцитах и связаны с неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, что доказано в клинических условиях и на экспериментальных моделях крыс [81]. А недавно проведенное исследование показало, что NGAL экспрессируется в атеросклеротических бляшках и может быть вовлечен в процесс возникновения среды для местных и системных провоспалительных процессов при атеросклерозе [82].

Однако лучше всего экспрессия NGAL изучена в качестве биомаркера патологии почек. Долгое время NGAL рассматривался исключительно как маркер клинического ОПП и в настоящее время используется для выявления ОПП различного генеза [83–89].

Но в настоящее время немаловажен и тот факт, что NGAL может служить и ранним маркером начала ХБП различного генеза, хотя в некоторых исследованиях было показано, что уровень NGAL в моче служит только предиктором тяжести уже существующей ХБП [90] и является сильным и независимым маркером прогрессирования ХБП [91–92]. Этот факт подтвержден и данными еще одного исследования, в котором авторы утверждают, что повышение уровня NGAL в крови и его ассоциация с уровнем креатинина крови наблюдаются при уже существующей ХБП у пациентов с АГ и сахарным диабетом [93]. Также известно, что уровень NGAL в крови отражает наличие интерстициального фиброза и изменения базальной мембраны клеток тубулярного эпителия, а уровень NGAL в моче — показатель дистрофии эпителия канальцев у пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита [94]. Измерение уровня данного маркера в моче может стать полезным и неинвазивным методом для обнаружения ренальных нарушений у диабетических пациентов и для ранней диагностики начинающейся диабетической нефропатии [95], а плазменные уровни NGAL выше у пациентов с наличием диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа [96].

В настоящее время проведен ряд многочисленных исследований, сообщающих о том, что данный маркер может быть полезен для определения в том числе и при ХБП в результате АГ [97–98], однако это мнение разделяется не всеми, так как в одном проведенном исследовании при измерении экскреции мочевого NGAL у 40 пациентов с резистентной гипертензией его уровень не отличался от уровня группы контроля [99]. Но при этом имеются также

указания, что уровни NGAL и цистатина С в сыворотке крови выше у больных АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [100], а также было показано, что увеличение секреции данного маркера в сыворотке крови и в моче происходит при начальной АГ у детей [101]. В недавно опубликованном исследовании Aksan G. и соавторы (2015) показали значительное увеличение уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с АГ и отсутствием снижения АД в ночные часы, а также у пациентов с нормальными показателями индекса ночного снижения АД, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Также была отмечена корреляция уровня NGAL с уровнем АД по данным суточного мониторирования АД [102]. Увеличение уровня NGAL в моче ассоциировано с увеличением массы миокарда левого желудочка у пациентов с первичной гипертензией, может служить ранним маркером ремоделирования сердечно-сосудистой системы при развитии атеросклероза [103]. Также по результатам недавно проведенного исследования NGAL в сыворотке крови показал более высокую диагностическую ценность при выявлении ранних стадий ХБП у пациентов с АГ, чем сывороточный уровень цистатина С и креатинина [104].

Таким образом, учитывая, что обнаружение NGAL в моче указывает на наличие тубулярной дисфункции, а на более раннем этапе развития АГ характерно именно тубулоинтерстициальное повреждение почек, комплексное измерение NGAL в моче дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, прогностическую информацию о раннем начале и развитии в дальнейшем гипертонической нефропатии.

Еще одним маркером, представляющим огромный интерес для изучения, является KIM-1 (Kidney injury molecule-1) — трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина, локализован преимущественно в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев. Как было показано на экспериментальных моделях, мРНК и белок KIM-1 экспрессируются в больших количествах при регенерации эпителиальных клеток проксимальных канальцев после ишемического воздействия на почки и не всегда сопровождаются повышением содержания азота мочевины и креатинина в крови. В неповрежденной почечной ткани содержится в небольшом количестве [105–107]. После повреждения почечной ткани KIM-1 начинает активно накапливаться в клетках эпителия канальцев, отражает повреждение тубулоинтерстициальной ткани и коррелирует со степенью повреждения почек. После повреждения канальцев почек KIM-1 начинает выводиться с мочой [108].

Наряду с NGAL и цистатином С, KIM-1 также является признанным маркером канальцевого повреждения почек при ОПП различной природы: после кардиохирургических вмешательств [109–110], трансплантации почки [110], после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [112] и другого. Показано, что уровень KIM-1 в моче увеличивается спустя 6–12 часов после начала ОПП [113]. Однако на данный момент KIM-1 исследуется и как маркер повреждения почек при их различных хронических заболеваниях. В ходе эксперимента на моделях мышей было доказано, что устойчивая экспрессия молекулы KIM-1 клетками почечных канальцев в результате их острого повреждения способствует развитию почечного фиброза и прогрессированию ХБП в дальнейшем [114–115]. В своем исследовании Peralta A. и соавторы (2012) показали, что повышенные уровни KIM-1 в моче были ассоциированы с ХБП С3 стадии и быстрым снижением функции почек в последующем, и эта ассоциация не зависела от альбуминурии. Однако в данном исследовании традиционные факторы риска ХБП, такие как диабет и высокое АД, не были связаны с повышением KIM-1. Таким образом, результаты данного исследования показали, что KIM-1 может отражать течение ХБП, потенциально может выявлять лиц, подверженных повышенному риску развития ХБП, и механизмы ее развития могут отличаться от тех, которые связаны с альбуминурией [90]. Waanders F. и соавторы (2009) провели исследование среди группы пациентов с недиабетической протеинурической нефропатией и выявили, что KIM-1 значительно повышен среди пациентов с протеинурией по сравнению с контрольной группой и имеет прямую корреляцию с уровнем протеинурии, снижается в ответ на лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, диетой с ограничением соли. Но даже при достижении целевого уровня белка в моче (менее чем 1 г/л) KIM-1 не достигает нормального значения, что подтверждает продолжающееся повреждение канальцевого аппарата почек [116].

Определение KIM-1 в настоящее время активно используется в качестве маркера кардиоренального синдрома, что подтверждено в экспериментальных моделях [117]. А при обследовании 2011 пациентов с хронической сердечной недостаточностью KIM-1 показал себя наиболее сильным независимым предиктором ухудшения ренальной функции и плохих клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [118]. Напротив, высокий уровень KIM-1 в моче является предиктором возникновения сердечной недостаточности в течение ближайших 12 лет [119–120]. Таким образом,

KIM-1 является потенциальным маркером кардиоренального синдрома с дополнительной прогностической ценностью [121–122].

Остается невыясненным вопрос: возможно ли использование KIM-1 для ранней диагностики поражения почек при АГ? Проведенные исследования доказывают, что KIM-1 является маркером медленно прогрессирующего повреждения почек при АГ при нормальном уровне креатинина и СКФ [36]. Повышение KIM-1 и NGAL в моче при гипертонической нефропатии зафиксировано также в экспериментальном исследовании на моделях спонтанно-гипертензивных крыс, в котором также продемонстрировано их уменьшение после лечения препаратом, блокирующим РААС [123]. Кроме того, в настоящее время широко известно, что избыточное употребление соли ухудшает течение гипертензии и ускоряет процесс повреждения почечных канальцев. Так, Hosohata K. и соавторы (2016) в недавно проведенном экспериментальном исследовании на моделях спонтанно-гипертензивных крыс выявили повышение уровня NGAL и KIM-1 в моче у крыс, находящихся в течение 9–17 недель на диете с повышенным содержанием соли [124]. В исследовании, проведенном Kadioglu T. и соавторами (2016), включавшем 40 пациентов с АГ, существующей не менее 5 лет, и 40 здоровых лиц, были выявлены высокие уровни KIM-1 в моче у лиц с АГ, положительно коррелировавшие с уровнем АД и с продолжительностью АГ, что позволило авторам предположить, что KIM-1 может являться маркером раннего поражения почек при АГ [125].

Таким образом, учитывая все имеющиеся на сегодняшний день литературные данные, можно с уверенностью сказать, что KIM-1 может послужить еще одним кандидатом на роль высокочувствительного и специфичного маркера раннего поражения почек при АГ, а также для выявления ХБП на начальных стадиях.

L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, относится к семейству цитоплазматических протеинов, экспрессируется в основном клетками печени в ответ на их повреждение и в небольших количествах — клетками тонкой кишки, попадает в кровь, свободно фильтруется почечными клубочками, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [126]. Однако было замечено, что L-FABP также экспрессируется в извитой и прямой частях почечных канальцев в ответ на их повреждение, экскретируется с мочой, уменьшая данное повреждение и тубулоинтерстициальный фиброз. Таким образом, повышение уровня L-FABP в моче коррелирует с уровнями белка в моче и креатинина сыворотки крови и отражает

раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и фиброза почечной ткани, что было доказано в исследованиях на моделях трансгенных мышей [127–128]. L-FABP является маркером ОПП и отражает его тяжесть, широко применим для ранней диагностики ОПП в условиях отделения интенсивной терапии, после кардиохирургических вмешательств, трансплантации почки [129–131]. Его экскреция с мочой также увеличивается в условиях ХБП [132–133]. Так, по данным многочисленных исследований уровень L-FABP в моче значительно выше в группе пациентов с легкой ХБП, который увеличивается по мере прогрессирования повреждения почек и ухудшения почечной функции, являясь прогностическим маркером терминальной хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП, что было доказано на моделях мышей и подтверждено в условиях клинической практики [30, 127, 134]. Увеличение уровня L-FABP в моче отражает наличие тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани при диабетической нефропатии [135], показывает ее тяжесть и является фактором риска ее прогрессирования при отсутствии альбинурии [127]. Примечательно, что применение L-FABP также возможно и для диагностики поражения почек при АГ. В своем исследовании Ishimitsu T. и соавторы (2005) при обследовании 715 мужчин и 193 женщин в возрасте от 30 до 79 лет выявили значительное повышение уровня L-FABP у пациентов с АГ ($5,2 \pm 0,4$ мкг/г, $p = 0,010$), сахарного диабета ($5,5 \pm 0,5$ мкг/г, $P < 0,001$), хронического гепатита ($5,8 \pm 1,0$ мкг/г, $p = 0,022$), тогда как уровень L-FABP у здоровых пациентов составлял $3,6 \pm 0,2$ мкг/г. При этом значения данного маркера положительно коррелировали с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и уровнем глюкозы крови натощак. Авторы предположили, что экскреция L-FABP с мочой увеличивается при прогрессировании артериосклероза, а именно при АГ и сахарном диабете [136]. Несмотря на то что к настоящему моменту в литературе встречается мало данных об использовании данного маркера для раннего выявления гипертензивной нефропатии, получены убедительные доказательства повышения уровня L-FABP в моче при тубулоинтерстициальном повреждении почек, в том числе и при ХБП различного генеза, что говорит о том, что уровень L-FABP в моче также может быть полезным маркером поражения почек при прогрессировании АГ.

Интерес представляют данные о том, что NGAL, KIM-1 и L-FABP являются маркерами избыточной активации РААС. В исследовании на мышах избыточная минералокортикоидная активность была

ассоциирована с высоким уровнем NGAL [137]. Недавно было также показано, что NGAL является главной мишенью минералокортикоидных рецепторов, а также медиатором профибротических процессов в сердечно-сосудистой системе, так как положительно коррелирует с уровнем альдостерона крови и маркерами фиброза. Так, в исследовании на мышах, дефицитных по гену, кодирующему NGAL и подвергнутых нефрэктомии, воздействию альдостерона и избыточному употреблению соли, не происходило выработки маркеров фиброза и повышения систолического АД. Таким образом, NGAL играет ключевую роль в активации сосудистого фиброза, опосредованного активацией минералокортикоидных рецепторов, и может быть мишенью для лечения фиброза сердечно-сосудистой системы, опосредованного избыточной активацией РААС [138]. В другом исследовании лечение препаратами, блокирующими РААС, в течение 2 месяцев сопровождалось уменьшением концентрации KIM-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [139], что было также показано в исследовании на моделях мышей: лечение мышей с циклоsporин-А-индуцированной нефропатией в течение 28 дней прямым ингибитором ренина — алискиреном показало уменьшение концентрации сывороточных маркеров поражения почек и уровня KIM-1 в моче [140]. L-FABP оказывает ренопротективное действие при альдостерониндуцированном повреждении почек, подавляя избыточную активацию РААС, что доказали Ichikawa D. и соавторы в своих исследованиях на моделях мышей [141–142], уменьшает оксидативный стресс и тубулоинтерстициальное повреждение у трансгенных мышей, которым выполнялись инфузии ангиотензина II [143], а лечение препаратами, блокирующими РААС, в течение 6 и 12 месяцев значительно уменьшает повышенные уровни L-FABP в моче у пациентов с гипертензивной ХБП [144–145]. Уровень L-FABP в моче также коррелировал с уровнем ангиотензинпревращающего фермента и соотношением альбумина/креатинина в моче у пациентов с ХБП различной степени диабетической и недиабетической природы [146].

Однако, помимо рассмотренных выше маркеров, существует огромное количество альтернативных ранних показателей поражения почек, менее доступных для широкомасштабных исследований. Вот некоторые из них: N-ацетилглюкозаминидаза (NAG), интерлейкин-18, уромодулин, β_2 -микроглобулин, ретинолсвязывающий белок 4, сосудисто-эндотелиальный фактора роста (VEGF), человеческий трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), коллаген IV типа. Все они являются маркерами тубулоинтерстициального поражения почечной

ткани. В настоящий момент активно изучается возможность их использования при ОПП, ХБП, а также для выявления поражения почек при АГ.

Таким образом, не вызывает сомнений, что рассмотренные в данном обзоре биомаркеры принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании ХБП при различных заболеваниях почек и обладают достаточно весомым диагностическим потенциалом. Но, несмотря на это, следует отметить, что исследования потенциальных более ранних маркеров поражения почек именно при АГ немногочисленны и имеют ряд существенных ограничений: их характеризуют малая выборка пациентов, наличие у них сопутствующих заболеваний в виде ишемической болезни сердца, отсутствие данных о повышении биомаркеров в зависимости от стадии поражения почек при АГ, оценки связи уровней данных биомаркеров со структурными показателями поражения почек [90, 100, 101]. Вместе с тем клиническая значимость многих потенциальных маркеров ХБП нуждается в уточнении. Необходимы уточнение методологии исследований, более глубокое понимание физиологической и патофизиологической роли биомаркеров, определение их клинической чувствительности и специфичности при поражении различных частей нефрона при гипертонической ХБП. В этой связи представляется актуальным дальнейшее исследование и оценка уровней биомаркеров для оценки формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения при АГ, с целью определения их прогностического значения для больных АГ.

Но в то же время для определения чувствительности и специфичности новых маркеров требуется выполнение проспективного исследования, что достаточно трудновыполнимо в реальных клинических условиях. В этом случае крайне перспективным представляется уловить связь изучаемых биомаркеров и структурных параметров не только с уровнем среднесуточного систолического, диастолического и пульсового АД, но и с другими неблагоприятными характеристиками АГ: вариабельностью АД, индексом ночного снижения АД, длительностью АГ. Интерес представляет изучение взаимосвязи данных биомаркеров с другими показателями, отражающими повреждающее действие высокого АД. Речь идет о центральном аортальном давлении, центральном пульсовом давлении, скорости распространения пульсовой волны, индексе аугментации, используемых в качестве показателей жесткости сосудистой стенки, а также об индексе реактивной гиперемии — показателе эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, учитывая ключевую роль активации РААС в развитии и поддержании АГ, интересно было бы посмотреть связь данных биомаркеров с уровнем ренина и альдостерона крови в зависимости от степени АГ.

В связи с этим в настоящее время нами планируется проведение открытого когортного исследования с включением пациентов с неконтролируемой АГ различной степени в течение не менее 1 года после исключения у данных лиц вторичной АГ, наличием возможности отмены антигипертензивных препаратов, в особенности влияющих на РААС на срок до 14 дней, отсутствием значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, заболеваний почек и мочеполовой системы и других сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на исследуемые параметры. Также планируется включить пациентов группы контроля, соответствующих по полу, возрасту пациентам исследуемой группы. У всех пациентов планируется однократная оценка инструментальных и биохимических показателей повреждения почечной ткани, а также оценка офисных и суточных показателей АД, центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны, эндотелиальной дисфункции, показателей активности РААС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
2. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;8(112):7–37. [National guidelines: cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(112):7–37. In Russian].
3. Вельков В. В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. Клинико-лабораторный консилиум. 2011;2(38):90–100. [Velkov VV. NGAL — “renal troponin”, the early marker of acute kidney injury: relevance for nephrology and cardiosurgery. *Kliniko-laboratorniy Konsilium = Clinical and Laboratory Consilium*. 2011;2(38):90–100. In Russian].
4. Волков А. С., Шевченко О. В., Федотов Э. А., Бородулин В. Б. Цистатин С и NGAL (липокалин 2): маркеры преclinical болезни почек и субclinical острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией. Здоровье и образование в XXI веке. 2012;14(2):36–38. [Volkov AS, Shevchenko OV, Fedotov EA, Borodulin VB. Cystatin C and NGAL (lipocalin 2): markers of preclinical kidney disease and subclinical acute kidney injury in patients with arterial hypertension. *Health and education in XXI century*. 2012;14(2):36–38. In Russian].

5. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473–83. doi: 10.1056/NEJMra054415.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–70. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
8. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555–62. doi: 10.1038/ki.2010.462.
9. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 1). Клинико-лабораторный консилиум. 2010;5(1):25–31. [Velkov VV. Cystatin C: new opportunities and new tasks for laboratory diagnostic (part 1). Clinical and laboratory consilium. 2010;5(1):25–31. In Russian].
10. 2012 KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Official J Int Soc Nephrol.* 2013;3(1):1–150.
11. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(6):e511. doi: 10.1097/MD.0000000000000511.
12. Diercks GF, Stroes ES, van Boven AJ, van Roon AM, Hillege HL, de Jong PE et al. Urinary albumin excretion is related to cardiovascular risk indicators, not to flow-mediated vasodilation, in apparently healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2002;163(1):121–6.
13. 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Official J Intern Soc Nephrol.* 2013;3(1):1–150.
14. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(4):663–72. doi: 10.1111/apha.12054.
15. Capotondo L, Nicolai GA, Garosi G. The role of color Doppler in acute kidney injury. *Arch Ital Urol Androl.* 2010;82(4):275–9.
16. Meola M, Petrucci I. Ultrasound and color Doppler in nephrology. *Acute kidney injury. G Ital Nefrol.* 2012;29(5):599–615.
17. Meola M, Samoni S, Petrucci I, Ronco C. Clinical scenarios in acute kidney injury: parenchymal acute kidney injury-tubulointerstitial diseases. *Contrib Nephrol.* 2016;188:39–47. doi: 10.1159/000445466.
18. Гаждонова В. Е., Зыкова А. С., Чистяков А. А., Рошупкина С. В., Романова М. Д., Краснова Т. Н. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. *Терапевт. арх.* 2015;87(6):29–33. [Gazhonova VE, Zykhova AS, Chistiakov AA, Roshchupkina SV, Romanova MD, Krasnova TN. Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease. *Ter Arkh.* 2015;87(6):29–33. In Russian].
19. Kimura N, Kimura H, Takahashi N, Hamada T, Maegawa H, Mori M et al. Renal resistive index correlates with peritubular capillary loss and arteriosclerosis in biopsy tissues from patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(6):1114–9. doi: 10.1007/s10157-015-1116-0.
20. Sharafuddin MJ, Raboi CA, Abu-Yousef M, Lawton WJ, Gordon JA. Renal artery stenosis: duplex US after angioplasty and stent placement. *Radiology.* 2001;220(1):168–73. doi: 10.1148/radiology.220.1.r01jl11168.
21. Yuksel UC, Anabtawi AG, Cam A, Poddar K, Agarwal S, Goel S et al. Predictive value of renal resistive index in percutaneous renal interventions for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(10):504–9.
22. Brouwers JJ, van Wissen RC, Veger HT, Rotmans JJ, Mertens B, Visser MJ. The use of intrarenal Doppler ultrasonography as predictor for positive outcome after renal artery revascularization. *Vascular.* 2016; doi: 10.1177/1708538116644871.
23. Galesić K, Brkljčić B, Sabljarić-Matovinović M, Morović-Vergles J, Cvitković-Kuzmić A, Božikov V. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology.* 2000;51(8):667–75.
24. Насруллаев М. Н., Ваганова Г. Р., Баязитова Л. И. Возможности доплерографии в диагностике поражения почек у больных артериальной гипертензией. *Практическая медицина.* 2011;4(52):53–55. [Nasrullaev MN, Vaganova GR, Bayazitova LI. The opportunities of ultrasound dopplerography in diagnostic of renal injury in patients with arterial hypertension. *The Practical Medicine.* 2011;4(52):53–55. In Russian].
25. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res.* 2013;36(3):232–9. doi: 10.1038/hr.2012.162.
26. Geraci G, Mulè G, Geraci C, Mogavero M, D'Ignoto F, Morreale M et al. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):415–22. doi: 10.1177/2047487314524683.
27. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purification.* 2010;29(4):357–365. doi: 10.1159/000309421.
28. Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, Bishara B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL): a novel biomarker for acute kidney injury. *Harefuah.* 2011;150(2):111–6, 207, 206.
29. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012;109(6):843–50. doi: 10.1093/bja/aes357.
30. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2006;374(1–2):1–7. doi:10.1016/j.cca.2006.05.038.
31. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):337–44. doi: 10.2215/CJN.03530708.
32. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(6):469–79. doi: 10.1053/j.ackd.2010.09.002.
33. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):265–73. doi: 10.2215/CJN.04830610.
34. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):595–605. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.020.
35. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(4):255–8. doi: 10.1159/000143726.
36. Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, Jang HR, Watkins T, Cheadle C et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers

- of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(6): F1472–83. doi: 10.1152/ajprenal.00619.2009.
37. Brown WM, Dziegielewska KM. Friends and relations of the cystatin super family — new members and the irevolution. *Protein Science*. 1997;6:5–12. doi: 10.1002/pro.5560060102.
38. Bobek LA, Levine MJ. Cystatins-inhibitors of cysteine proteinases. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1992;3(4):307–32.
39. Dandana A, Gammoudi I, Chalghoum A, Chahed H, Addad F, Ferchichi S et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):191–7. doi: 10.1002/jcla.21665.
40. Yanavitski M, Givertz MM. Novel biomarkers in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8(3):206–11. doi: 10.1007/s11897-011-0065-5.
41. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail*. 2008;14(1):19–26. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.09.002.
42. Pérez-Calvo JI, Morales Rull JL, Ruiz Ruiz FJ. Cystatin C: a protein for heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(4):158–62. doi: 10.1016/j.medcli.2009.11.013.
43. Sun TW, Xu QY, Yao HM, Zhang XJ, Wu Q, Zhang JY et al. The predictive value of plasma cystatin C for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Lung*. 2012;41(5):456–62. doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.04.007.
44. Manzano-Fernández S, López-Cuenca A, Januzzi JL, Parra-Pallares S, Mateo-Martínez A, Sánchez-Martínez M et al. Usefulness of β -trace protein and cystatin C for the prediction of mortality in non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;110(9):1240–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.027.
45. Almeida I, Caetano F, Barra S, Madeira M, Mota P, Leitão-Marques A. Estimating glomerular filtration rate in acute coronary syndromes: different equations, different mortality risk prediction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(3):223–30. doi: 10.1177/2048872615576219.
46. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110(16):2342–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000145166.44942.E0.
47. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):300–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.022.
48. Kos J, Werle B, Lah T, Brunner N. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer. *Int J Biol Markers*. 2000;15(1):84–9.
49. Dikovskaya MA, Trunov AN, Chernykh VV, Korolenko TA. Cystatin C and lactoferrin concentrations in biological fluids as possible prognostic factors in eye tumor development. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72.eCollection 2013. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21087.
50. Zhang X, Hou Y, Niu Z, Li W, Meng X, Zhang N et al. Clinical significance of detection of cathepsin X and cystatin C in the sera of patients with lung cancer. *Chinese J Lung Cancer*. 2013;16(8):411–6. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.08.04.
51. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(4):389–95. doi: 10.1515/CCLM.1999.064.
52. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol*. 2003;94(2):19–27. doi: 10.1159/000091287.
53. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2006;70(1):204–10. doi: 10.1038/sj.ki.5001502.
54. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N et al. Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):3013–20. doi: 10.1093/ndt/gfm318.
55. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R et al. Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117–22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639.
56. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3283–9. doi: 10.1093/ndt/gfq176.
57. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002;61(4):1453–61. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x.
58. Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ et al. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based thods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabet Med*. 2007;24(4):443–8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02112.x.
59. Willems D, Wolff F, Mekahli F, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem*. 2009;42(1–2):108–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.10.002.
60. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Clarke S, Power DA, MacIsaac RJ. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82 Suppl 1: S30–7. doi: 10.1016/j.diabetes.2008.09.032.
61. Zhu Y, Zhang HP, Wang YC, Ren TT, Li J, Xu ML et al. Serum cystatin C level is associated with carotid intima-media thickening and plaque. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(3):265–72. doi: 10.3109/00365513.2015.1006137.
62. Triki S, Fekih O, Hellara I, Neffati F, Douki W, Hamda KB et al. Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(4):438–42. doi: 10.1684/abc.2013.0857.
63. Vigil A, Condés E, Vigil L, Gallar P, Oliet A, Ortega O et al. Cystatin C as a predictor of mortality and cardiovascular events in a population with chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2014;2014:127943. doi: 10.1155/2014/127943.
64. Helmersson-Karlqvist J, Ärnlöv J, Carlsson AC, Härmä J, Larsson A. Increased urinary cystatin C indicated higher risk of cardiovascular death in a community cohort. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):108–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.020.
65. Helmersson-Karlqvist J, Ärnlöv J, Larsson A. Cystatin C-based glomerular filtration rate associates more closely with mortality than creatinine-based or combined glomerular filtration rate equations in unselected patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(15):1649–57. doi: 10.1177/2047487316642086.
66. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2003;26(11):895–9.
67. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):378–84. doi: 10.1016/j.jash.2011.03.003.
68. Moura Rdo S, Vasconcelos DF, Freitas E, de Moura FJ, Rosa TT, Veiga JP. Cystatin C, CRP, log TG/HDLc and metabolic syndrome are associated with microalbuminuria in hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):54–9. doi: 10.5935/abc.20130210.

69. Palatini P, Benetti E, Zanier A, Santonastaso M, Mazzer A, Cozzio S et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(4):309–14. doi: 10.1159/000235949.
70. Ozkok A, Akpinar TS, Tufan F, Kaya O, Bozbey HU, Atas R et al. Cystatin C is better than albuminuria as a predictor of pulse wave velocity in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):222–6. doi: 10.3109/10641963.2013.804548.
71. Kato K, Takata Y, Usui Y, Shiina K, Asano K, Hashimura Y et al. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction. *Respir Med.* 2011;105(4):643–9. doi: 10.1016/j.rmed.2010.11.024.
72. Jiang Q, Li TP, Pang B, Wang X, Wang YF. Severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with latent renal dysfunction: analysis of 238 cases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016;36(3):339–44.
73. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):407–13. doi: 10.1681/ASN.2006080882.
74. Marchewka Z, Tacik A, Piwowar A. KIM-1 and NGAL as potential biomarkers for the diagnosis and cancer progression. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016;70:329–36.
75. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):203–7. doi: 10.1530/EJE-07-0633.
76. Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res.* 2009;12(1):7–14. doi: 10.1089/rej.2008.0803.
77. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):997–1000. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.001.
78. Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(2):77–80. doi: 10.1159/000208989.
79. Bielecka-Dabrowa A, Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Misztal M, Rysz J, Banach M. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):10715–33. doi: 10.3390/ijms160510715.
80. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):136–42. doi: 10.1161/01.ATV.0000193567.88685.f4.
81. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1229–36. doi: 10.1093/eurheartj/ehp088.
82. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, Kaun C, Rauscher S, Gröger M et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(5):623–31. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.009.
83. Padhy M, Kaushik S, Girish MP, Mohapatra S, Shah S, Koner BC. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta.* 2014;435:48–52. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.016.
84. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):287–92. doi:10.1159/000093961.
85. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(6):408–15. doi:10.1159/000109102.
86. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(3):582–8.
87. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:89. doi: 10.1186/1749–8090–9.
88. Пролетов Я. Ю., Саганова Е. С., Смирнов А. В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. *Нефрология.* 2014;18(4):25–35. [Proletov IaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Nephrology.* 2014;18(4):25–35. In Russian].
89. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1):79–82. doi: 10.1515/CCLM.2009.004.
90. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, Sabbisetti V, Siscovick D, Sarnak M et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6):904–11. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.05.014.
91. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(4):255–8. doi: 10.1159/000143726.
92. Patel ML, Sachan R, Verma A, Kamal R, Gupta KK. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2016;26(2):125–30. doi: 10.4103/0971–4065.157799.
93. Ezenwaka CE, Idris S, Davis G, Roberts L. Measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with non-communicable diseases: any additional benefit? *Arch Physiol Biochem.* 2016;122(2):70–4. doi: 10.3109/13813455.2016.1140212.
94. Kraydaschenko OV, Abramov AV, Dolinnaya MA. Role of biomarkers in estimation of renal tubulointerstitial tissue damage in patients with chronic glomerulonephritis. *Lik Sprava.* 2015;(3–4):61–5.
95. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(2):91–8. doi: 10.1159/000209379.
96. Chung JO, Park SY, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016; doi: 10.1111/dme.13141.

97. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2008;30(6):625–8. doi: 10.1080/08860220802134607.
98. Chaudhary K, Phadke G, Nistala R, Weidmeyer CE, McFarlane SI, Whaley-Connell A. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease. *Curr Diab Rep.* 2010;10(1):37–42. doi: 10.1007/s11892-009-0080-z.
99. Prkacin I, Ozvald I, Cavrić G, Balenović D, Bulum T, Flegar-Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension. *Coll Antropol.* 2013;37(3):821–5.
100. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Pawlak K, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(2):153–6. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00899.x.
101. Blumczynski A, Sołtysiak J, Lipkowska K, Silska M, Poprawska A, Musielak A et al. Hypertensive nephropathy in children — do we diagnose early enough? *Blood Press.* 2012;21(4):233–9. doi: 10.3109/08037051.2012.666393.
102. Aksan G, İnci S, Nar G, Sığirci S, Gedikli Ö, Soyulu K et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med.* 2015;38(2): E53–62.
103. Leoncini G, Mussap M, Viazi F, Fravega M, Degrandi R, Bezante GP et al. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension. *Clin Chim Acta.* 2011;412(21–22):1951–6. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.043.
104. Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, Rahimipour A, Nasiri M. Iran Comparative assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Biomed J.* 2015;19(2):76–81.
105. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135–42.
106. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2): F517–29. doi: 10.1152/ajprenal.00291.2005.
107. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(1):108–114. doi: 10.1038/ki.2009.96.
108. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):556–61. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834008d3.
109. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2154–65. doi: 10.2215/CJN.00740110.
110. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1079–88. doi: 10.2215/CJN.10971012.
111. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;4(12):2329–2337. doi: 10.2215/CJN.01910310.
112. Добронравов В. А., Смирнов К. А., Афанасьев Б. В., Галкина О. В., Смирнов А. В. Острое повреждение почек и канальцевые биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевт. арх.* 2016;88(6):14–20. [Dobronravov VA, Smirnov KA, Afanas'ev BV, Galkina OV, Smirnov AV. Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation. *Ter Arkh.* 2016;88(6):14–20. In Russian].
113. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med.* 2011;31(2):72–80. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.2.72.
114. Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, Grgic I, Naini SM, Wang N et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest.* 2013;123(9):4023–35. doi: 10.1172/JCI45361.
115. Hisamichi M, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Hirata K et al. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury. *Biomarkers.* 2016;30:1–9. doi: 10.2215/CJN.01910310.
116. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(1):16–25. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.021.
117. Lekawanvijit S, Kompa AR, Zhang Y, Wang BH, Kelly DJ, Krum H. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(9):1884–93. doi: 10.1152/ajpheart.00967.2011.
118. Damman K, Masson S, Hillege HL, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Rossignol P et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):417–24. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.007.
119. Driver TH, Katz R, Ix JH, Magnani JW, Peralta CA, Parikh CR et al. Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):49–56. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.432.
120. Carlsson AC, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, Lind L, Ingelsson E, Larsson TE et al. Urinary kidney injury molecule 1 and incidence of heart failure in elderly men. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(4):441–6. doi: 10.1093/eurjhf/hfs187.
121. Vernuccio F, Grutta G, Ferrara F, Novo G, Novo S. Cardiorenal syndrome: the role of new biochemical markers. *Recent Prog Med.* 2012;103(12):559–63. doi: 10.1701/1206.13356.
122. Bouquegneau A, Krzesinski JM, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;443:100–7. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.041.
123. Heijnen BF, Van Essen H, Schalkwijk CG, Janssen BJ, Struijker-Boudier HA. Renal inflammatory markers during the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2014;37(2):100–9. doi: 10.1038/hr.2013.99.
124. Hosohata K, Yoshioka D, Tanaka A, Ando H, Fujimura A. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake. *Hypertens Res.* 2016;39(1):19–26. doi: 10.1038/hr.2015.103.
125. Kadioglu T, Uzunlulu M, Yigit Kaya S, Oguz A, Gonenli G, Isbilen B et al. Urinary kidney injury molecule-1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2016;68(5):456–61.

126. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:361078. doi: 10.1155/2013/361078.
127. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(6):539–44. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01469.x.
128. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol.* 2009;174(6):2096–106. doi: 10.2353/ajpath.2009.080780.
129. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):425–40.
130. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):545–9. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833e2fa4.
131. McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;77(8):657–9. doi: 10.1038/ki.2010.5.
132. Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Nakao K. Disease biomarkers for CKD. *Nihon Rinsho.* 2012;70(5):864–8.
133. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2015;445:85–90. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.017.
134. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N, Sugaya T, Yasuda T, Tatsunami S et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(2):195–203. doi: 10.1007/s10157-015-1144-9.
135. Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J et al. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2009;112(3):148–56. doi: 10.1159/000214210.
136. Ishimitsu T, Ohta S, Saito M, Teranishi M, Inada H, Yoshii M et al. Urinary excretion of liver fatty acid-binding protein in health-check participants. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9(1):34–9. doi: 10.1007/s10157-004-0331-x.
137. Latouche C, El Moghrabi S, Messaoudi S, Nguyen Dinh Cat A, Hernandez-Diaz I et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a novel mineralocorticoid target in the cardiovascular system. *Hypertension.* 2012;59(5):966–72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187872.
138. Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, Latouche C, El Moghrabi S, Berger T et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids. *Hypertension.* 2015;66(1):158–66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05431.
139. Nielsen SE, Rossing K, Hess G, Zdunek D, Jensen BR, Parving HH et al. The effect of RAAS blockade on markers of renal tubular damage in diabetic nephropathy: u-NGAL, u-KIM1 and u-LFABP. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(2):137–42. doi: 10.3109/00365513.2011.645055.
140. Saraswat MS, Addepalli V, Jain M, Pawar VD, Patel RB. Renoprotective activity of aliskiren, a renin inhibitor in cyclosporine A induced hypertensive nephropathy in dTG mice. *Pharmacol Rep.* 2014;66(1):62–7. doi: 10.1016/j.pharep.2013.08.005.
141. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Shibagaki Y, Yasuda T, Katayama K et al. Renoprotective effect of renal liver-type fatty acid binding protein and angiotensin II type 1a receptor loss in renal injury caused by RAS activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306(6):655–63. doi: 10.1152/ajprenal.00460.2013.
142. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Shibagaki Y, Yasuda T, Hoshino S et al. Human liver-type fatty acid-binding protein protects against tubulointerstitial injury in aldosterone-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(2):114–21. doi: 10.1152/ajprenal.00469.2014.
143. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Hoshino S, Igarashi-Migitaka J et al. Renal liver-type fatty acid binding protein attenuates angiotensin II-induced renal injury. *Hypertension.* 2012;60(4):973–80. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199828.
144. Nakamura T, Inoue T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y et al. Renoprotective effect of telmisartan in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(7):662–72. doi: 10.1080/10641960802443373.
145. Nakamura T, Fujiwara N, Kawagoe Y, Sugaya T, Ueda Y, Koide H. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(9):790–6. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02319.x.
146. Abe M, Maruyama N, Oikawa O, Maruyama T, Okada K, Soma M. Urinary ACE2 is associated with urinary L-FABP and albuminuria in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(5):421–7. doi: 10.3109/00365513.2015.1054871.

Информация об авторах

Миронова Светлана Алексеевна — аспирант очной формы обучения научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии (НИО АГ) ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Звартан Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО АГ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник Университета ИТМО;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины, руководитель международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине» Университета ИТМО.

Author information

Svetlana A. Mironova, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Senior Researcher, ITMO University;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Director of the Institute of Translational Medicine, Head, International Laboratory «Decision support system in medicine», ITMO University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-036.22

Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Ю. И. Гринштейн¹, М. М. Петрова¹, В. В. Шабалин¹,
Р. Р. Руф¹, Ю. А. Баланова², С. Е. Евстифеева²,
А. А. Евсюков¹, Л. К. Данилова¹, Н. В. Топольская¹,
А. А. Косинова¹, А. Ю. Штрих¹, А. В. Шульмин¹

Контактная информация:

Гринштейн Юрий Исаевич,
ФГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф.
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава
России, ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: grinstein.yi@gmail.com

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*Статья поступила в редакцию
05.04.16 и принята к печати 16.08.16.*

Резюме

Цель исследования — оценить распространенность артериальной гипертензии (АГ), осведомленность о наличии заболевания, параметры приема антигипертензивных препаратов (АГП) и контроль артериального давления (АД) среди взрослых жителей Красноярского края в рамках российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. **Материалы и методы.** Исследование включало в себя 1603 человека в возрасте 25–64 лет, отобранных путем случайной поквартирной выборки среди городского и сельского населения Красноярского края. Уровень АД определяли путем двукратного офисного измерения автоматическим тонометром Omron на правой руке в положении сидя. АГ считалась выявленной, если измеренное систолическое АД (САД) превышало 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) превышало 90 мм рт. ст., либо по результатам анкетирования выяснялось, что у обследуемого ранее обнаруживались высокие показатели АД и/или он принимал АГП. Эффективность лечения рассчитывалась как доля лиц, достигших целевых значений АД, среди принимающих АГП, а контроль АД — как доля достигших целевого АД среди всех обследованных с выявленной АГ. **Результаты.** Распределение по полу среди обследованных в Красноярском крае составило 652 мужчины (40,7%) и 951 женщину (58,3%). Средний уровень САД оказался $133,4 \pm 0,5$ мм рт. ст., средний уровень ДАД — $82,9 \pm 0,3$ мм рт. ст. Средняя распространенность АГ среди обследованных в Красноярском крае составила 49,4%, что выше среднероссийских показателей (по данным 10 регионов) в рамках того же исследования (44,0%). Распространенность АГ среди мужчин — 56,3%, среди женщин — 43,7%. Выявлен значимо более высокий показатель распространенности среди сельского населения по сравнению с городским ($63,4 \pm 2,4\%$ против $44,2 \pm 1,5\%$, $p < 0,01$). Осведомленность среди обследованных лиц с АГ в Красноярском крае составила 77,9% (против 73,1% в среднем по России). АГП принимают 59,5% от всех лиц с АГ, из них лечатся эффективно 31,6%, что составляет 18,8% от всех лиц с повышенным АД. Целевой уровень АД в возрастной группе 25–34 года чаще достигается у мужчин. В других возрастных группах снизить АД

до целевого уровня чаще удастся женщинам. Однако статистически эти различия оказались незначимыми. **Заключение.** Результаты проведенного эпидемиологического обследования свидетельствуют о том, что распространенность АГ в Красноярском крае выше, чем средние показатели по 10 регионам Российской Федерации, согласно материалам исследования ЭССЕ-РФ. У мужчин распространенность АГ значимо выше, чем у женщин. Среди сельских жителей распространенность АГ значимо выше по сравнению с городским населением. При достаточно высокой осведомленности о наличии АГ и большом проценте лиц с гипертензией, принимающих АГП, эффективность антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня АД в Красноярском крае ниже общероссийского уровня (по данным ЭССЕ-РФ).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, эпидемиологическое исследование, ЭССЕ-РФ

Для цитирования: Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Евсюков А. А., Данилова Л. К., Топольская Н. В., Косинова А. А., Штрих А. Ю., Шульмин А. В. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):551–559. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559.

The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF

Yu. I. Grinshtein¹, M. M. Petrova¹, V. V. Shabalin¹,
R. R. Ruf¹, Yu. A. Balanova², S. E. Evstifeeva²,
A. A. Evsyukov¹, L. K. Danilova¹, N. V. Topolskaya¹,
A. A. Kossinova¹, A. Yu. Shtrikh¹, A. V. Shulmin¹

¹ V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:

Yury I. Grinshtein,
V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka street,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: grinstein.yi@gmail.com

Received 5 April 2016;
accepted 16 August 2016.

Abstract

Objective. To estimate the prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension (HTN) among adult inhabitants of Krasnoyarsky territory based on the data from Russian multicenter epidemiological study ESSE-RF. **Design and methods.** The study included 1603 subjects 25 to 64 years old selected by the systemic multistage stratified randomization among urban and rural inhabitants of Krasnoyarsky territory. Office blood pressure (BP) was measured twice by the automatic tonometer “Omron” on the right hand in the sitting position. HTN was defined as systolic BP ≥ 140 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 90 mm Hg or self-reported previously elevated BP or use of antihypertensive treatment (HTNT). Treatment efficacy was defined as proportion of achieved target BP among individuals who received HTNT, and BP control was assessed as proportion of achieved target BP level among all hypertensives. **Results.** The gender distribution was 653 males (40,7 %) and 951 females (58,3 %). The median level of systolic BP was $133,4 \pm 0,5$ mm Hg, diastolic BP — $82,9 \pm 0,3$ mm Hg. The median prevalence of HTN was estimated at 49,4 % and appeared to be higher as compared with average Russian parameter 44 % (based on the data of 10 regions from the ESSE-RF study). The median prevalence of HTN was estimated at 56,3 % in men and 43,7 % in women. The HTN prevalence in rural community was significantly higher as compared with urban community ($63,4 \pm 2,4$ vs. $44,2 \pm 1,5$ %, $p < 0,01$). The median rate of HTN awareness in Krasnoyarsky territory was 77,9 % (average rate in Russia based on the ESSE-RF study results was 73,1 %). The median rates of

HTNT, treatment efficacy and BP control in Krasnoyarsky territory was estimated at 59,5%, 31,6% and 18,8%, respectively. Target BP level was achieved significantly more often among female, than male hypertensives, except those aged 25–34 years. **Conclusions.** Thus, estimated prevalence of HTN in Krasnoyarsky territory is higher than average Russian indices based on the data of ESSE-RF study from 10 regions. The median HTN prevalence among men is higher than in women. The rural inhabitants are more likely to have HTN compared with urban inhabitants. Despite high rates of HTN awareness and HTNT, the treatment efficiency in Krasnoyarsky territory appeared to be lower as compared with average Russian ESSE-RF indices.

Key words: arterial hypertension, prevalence, epidemiological study, ESSE-RF

For citation: Grinshtein YuI, Petrova MM, Shabalin VV, Ruf RR, Balanova YuA, Evstifeeva SE, Evsyukov AA, Danilova LK, Topolskaya NV, Kossinova AA, Shtrikh AY, Shulmin AV. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiological study ESSE-RF. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):551–559. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559.

Введение

Важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска является артериальная гипертензия (АГ). По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 году в общемировом масштабе повышенное артериальное давление (АД) стало причиной примерно 9,4 миллиона смертей, привело к утрате 162 миллионов лет жизни и внесло свой вклад в развитие 50% всех случаев ишемической болезни сердца, инсультов и сердечной недостаточности. С повышением АД связано 18% всех смертей и 40% летальных исходов среди больных сахарным диабетом. При этом расходы системы здравоохранения на лечение АГ и заболеваний, напрямую связанных с повышенным АД, в странах Восточной Европы могут достигать почти 25% [1]. В среднем у 40% лиц старше 25 лет диагностируется АГ, а при достижении возраста 80 лет число лиц с гипертензией может достигать 90% [1].

Если в ряде развитых стран распространенность АГ относительно стабильна (в США за период с 2003 по 2012 годы около 29% [2]), то в развивающихся странах, а также государствах с низким и средним доходом (Индия, Пакистан, Бразилия, Аргентина, Китай) доля лиц с повышенным АД в последнее время возрастает, что является существенной социально-экономической проблемой [3]. В Иране в ходе проспективного исследования со средним периодом наблюдения 9,6 года отмечен прирост распространенности изолированной систолической АГ в среднем на 0,5% в год и изолированной диастолической АГ — на 1% в год [4]. Рост распространенности АГ в период с 1998 по 2012 год наблюдался и в Южной Корее [5].

В отношении пола нет однозначных данных о его влиянии на распространенность АГ. Так, в Непале обнаружили, что АГ чаще встречается у лиц мужского пола [6], в иранском исследовании установлено, что принадлежность к женскому полу снижает риск развития АГ [4], а исследователи из Барбадоса показали, что пол может быть связан

с курением, сниженной физической активностью, ожирением и чрезмерным употреблением алкоголя, но нет явной взаимосвязи между полом и повышенным АД [7].

Ряд исследований [8, 9] демонстрирует различия между жителями города и села, как в распространенности АГ, так и в осведомленности о наличии заболевания, эффективности антигипертензивной терапии и контроле АД. При этом среди сельского населения распространенность АГ часто оказывается выше, чем у горожан, а осведомленность о наличии заболевания, эффективность антигипертензивной терапии и общая доля лиц с АГ, достигших целевого уровня АД, — ниже.

Цель исследования — оценить распространенность АГ, осведомленность о наличии заболевания, параметры приема антигипертензивных препаратов (АГП) и контроль АД среди жителей города Красноярска и Березовского района Красноярского края в рамках российского многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ.

Материалы и методы

В исследование было включено 1603 человека в возрасте 25–64 лет (из них 652 мужчины — 40,7% и 951 женщина — 58,3%) отобранных путем случайной поквартирной выборки [10, 11] среди населения, прикрепленного к четырем поликлиникам города Красноярска и Березовской районной больнице. Все включенные после подписания информированного согласия для участия в исследовании подвергались подробному анкетированию, антропометрии и офисному измерению АД. Анкета для опроса пациентов состояла из 12 модулей, разработанных на основе адаптированных международных методик [10–15], и включала вопросы о наличии у обследуемого АГ, в том числе об осведомленности о заболевании и приеме АГП.

Уровень АД определяли путем двукратного измерения автоматическим тонометром Omron

на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с интервалом между измерениями 2–3 минуты. АГ считалась выявленной, если измеренное систолическое АД (САД) превышало 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) превышало 90 мм рт. ст., либо по результатам анкетирования выяснялось, что у обследуемого ранее обнаруживались высокие показатели АД и/или он принимал АГП. Эффективность лечения рассчитывалась как доля лиц, достигших целевых значений АД, среди принимающих АГП, а контроль АД — как доля достигших целевого АД среди всех обследованных с выявленной АГ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программах IBM SPSS v. 22 и LibreOffice Calc v. 5. Технически корректными оказались данные 1542 человек, из них 607 мужчин (39,4%) и 935 женщин (60,6%). Исследуемые показатели (распространенность АГ, осведомленность о наличии заболевания, доля лиц с АГ, принимаю-

щих АГП, эффективность лечения и контроль АД) оценивались в зависимости от пола, возраста, типа поселения и уровня образования.

Описательные статистики для количественных учетных признаков представлены в виде абсолютных значений (n), средней арифметической величины и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для проверки нулевой гипотезы однородности сравниваемых выборок при множественном сравнении применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением методом Манна–Уитни.

Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n), процентных долей и их стандартной ошибки ($P \pm m$). Для их сравнения применялся критерий хи-квадрат.

При описании уровня значимости различий между группами представлены значения коэффициентов, число степеней свободы и уровень ошибки. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$.

Таблица 1

**СРЕДНИЕ УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О ЕЕ НАЛИЧИИ СРЕДИ ОБСЛЕДОВАННЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН
В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Возрастная группа	Мужчины			Женщины			Всего		
Средние значения САД в возрастных группах обследованных (мм рт. ст.)									
	n	САД	m	n	САД	m	n	САД	m
25–34	163	128,9	1,1	231	117,6	0,9	394	122,3	0,8
35–44	120	135,1	1,5	193	123,8	1,1	313	128,2	1,0
45–54	145	139,9	1,3	253	131,7	1,2	398	134,7	0,9
55–64	179	147,6	1,6	258	144,8	1,4	437	145,9	1,1
Средние значения ДАД в возрастных группах обследованных (мм рт. ст.)									
	n	ДАД	m	n	ДАД	m	n	ДАД	m
25–34	163	78,7	0,7	231	75,5	0,7	394	76,8	0,5
35–44	120	84,7	1,0	193	80,5	0,8	313	82,1	0,6
45–54	145	88,3	0,9	253	82,1	0,7	398	84,3	0,6
55–64	179	88,5	1,0	258	86,8	0,7	437	87,5	0,6
Распространенность АГ в возрастных группах обследованных (%)									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
25–34	44	27,0	3,5	25	10,8	2,0	69	17,5	1,9
35–44	52	43,3	4,5	62	32,1	3,4	114	36,4	2,7
45–54	103	71,0	3,77	134	53,0	3,14	237	59,5	2,5
55–64	143	79,9	3,00	198	76,7	2,63	341	78,0	2,0
Осведомленность о наличии заболевания в возрастных группах обследованных (%)									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
25–34	31	79,1	3,2	19	85,3	2,3	50	81,5	5,4
35–44	43	79,2	3,7	49	81,3	2,8	92	80,7	3,7
45–54	76	77,2	3,5	107	83,0	2,4	183	77,2	2,7
55–64	115	80,4	3,0	153	78,3	2,6	268	78,6	2,2

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

Таблица 2

**ЧАСТОТА ПРИЕМА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИ ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА**

Возрастная группа	Мужчины			Женщины			Всего		
Прием АГП									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
25–34	10	22,7	6,3	11	44,0	9,9	21	30,4	5,5
35–44	15	28,8	6,3	31	50,0	6,3	46	40,4	4,6
45–54	51	49,5	4,9	89	66,4	4,1	140	59,1	3,2
55–64	93	65,0	4,0	153	77,3	3,0	246	72,1	2,4
Доля лиц, эффективно лечащихся среди принимающих АГП									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
25–34	7	70,0	14,5	5	45,5	15,0	12	57,1	10,8
35–44	6	40,0	12,7	13	41,9	8,9	19	41,3	7,3
45–54	14	27,5	6,3	42	47,2	5,3	56	40,0	4,1
55–64	19	20,4	4,2	37	24,2	3,5	56	22,8	2,7
Доля контролирующих АД среди всех лиц с АГ									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
25–34	7	15,9	5,51	5	20,0	8,0	12	17,4	4,6
35–44	6	11,5	4,43	13	21,0	5,2	19	16,7	3,5
45–54	14	13,6	3,38	42	31,3	4,0	56	23,6	2,8
55–64	19	13,3	2,84	37	18,7	2,8	56	16,4	2,0

Примечание: АГП — антигипертензивные препараты; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

Результаты

Средний уровень САД оказался $133,4 \pm 0,5$ мм рт. ст., средний уровень ДАД — $82,9 \pm 0,3$ мм рт. ст. Это несколько выше в сопоставлении со средними общероссийскими показателями в рамках того же исследования ЭССЕ-РФ ($130,7 \pm 0,1$ и $81,6 \pm 0,1$ мм рт. ст. соответственно, $n = 15300$) и ближе всего к среднему уровню САД и ДАД в географически соседнем регионе — Томской области ($131,2 \pm 0,4$ / $82,8 \pm 0,3$ мм рт. ст., $n = 1600$) [16]. Средние показатели САД и ДАД у мужчин ($138,3 \pm 0,8$ и $85,1 \pm 0,5$ мм рт. ст. соответственно) оказались существенно выше, нежели у женщин ($130,2 \pm 0,7$ и $81,4 \pm 0,4$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,01$). Более детальные данные по среднему уровню АД в различных возрастных группах представлены в таблице 1. Обращает на себя внимание, что средний уровень САД закономерно повышается по мере увеличения возраста (как среди мужчин, так и женщин). Что касается среднего уровня ДАД, то в старших возрастных группах этот прирост становится все менее выраженным (а у мужчин в возрасте 55–64 лет вообще отсутствует). Указанные зависимости статистически значимы ($p = 0,01$).

Средняя распространенность АГ среди обследованных в Красноярском крае оказалась достаточно высока — $49,4 \pm 1,3\%$, что выше средне-

российских показателей (по данным 10 регионов) в рамках того же исследования (44,0%). Причем данный параметр существенно выше среди мужчин ($56,3 \pm 2,0\%$), нежели среди женщин ($43,7 \pm 1,6\%$). Указанное гендерное отличие особенно выражено в самой молодой возрастной группе 25–34 года, где разница оказывается более чем двукратной ($27,0 \pm 3,5\%$ у мужчин против $10,8 \pm 2,0\%$ у женщин), однако по мере приближения к возрасту 65 лет распространенность АГ среди мужчин и женщин выравнивается ($79,9 \pm 3,0\%$ и $76,7 \pm 2,6\%$ соответственно) за счет опережающего прироста числа больных АГ среди женщин (табл. 1). Эти различия оказались статистически значимы ($\chi^2 = 19,575$ при 1 степени свободы; $p < 0,001$).

При оценке распространенности АГ в зависимости от типа поселения выявлен значимо более высокий показатель среди сельского населения по сравнению с городским как в целом ($63,4 \pm 2,4\%$ против $44,2 \pm 1,5\%$), так и среди мужчин ($65,0 \pm 3,4\%$ против $52,2 \pm 2,5\%$) и женщин ($62,0 \pm 3,3\%$ против $39,6 \pm 1,8\%$); $\chi^2 = 44,781$ при 1 степени свободы; $p < 0,001$.

Осведомленность среди обследованных лиц с АГ в Красноярском крае составила 77,9%, причем она достаточно высока не только в старших возрастных группах ($80,4 \pm 3,0\%$ у мужчин, $77,3 \pm 2,6\%$ у женщин, в среднем $78,6 \pm 2,2\%$), но и среди

лиц молодого возраста ($70,5 \pm 3,2\%$ у мужчин, $76,0 \pm 2,3\%$ у женщин, в среднем $72,5 \pm 5,4\%$). Вплоть до 55 лет женщины чаще знают о наличии АГ (табл. 1), однако статистически половозрастные различия осведомленности незначимы — в отношении пола $\chi^2 = 1,240$ при 1 степени свободы, $p = 0,165$; в отношении возраста $\chi^2 = 1,720$ при 3 степенях свободы, $p = 0,633$).

Важными параметрами, характеризующими эффективность воздействия на АГ, являются такие показатели, как частота приема АГП, доля лиц, достигших целевого уровня АД, среди принимающих АГП и среди всех лиц с АГ. Среди обследованных в Красноярском крае в возрасте 25–64 года АГП принимают $59,5 \pm 1,8\%$ от всех лиц с АГ, из них лечатся эффективно $31,6 \pm 2,8\%$, что составляет $18,8 \pm 1,4\%$ от всех лиц с повышенным АД. Более детальная картина по частоте приема АГП и достижению целевого уровня АД в зависимости от возраста и пола представлена в таблице 2.

Доля лиц, принимающих АГП, закономерно возрастает с возрастом (от $30,4\%$ до $72,1\%$), при этом женщины лечатся охотнее, и различия значимы как для пола ($\chi^2 = 26,361$ при 1 степени свободы; $p < 0,001$), так и для возраста ($\chi^2 = 61,480$ при 3 степенях свободы; $p < 0,001$). Вместе с тем динамика доли пациентов с АГ, достигающих целевого уровня АД, имеет иную закономерность: чем старше возрастная группа, тем значимо реже удается достигнуть желаемого эффекта ($57,1 \pm 10,8\%$ случаев в группе 25–34 года против $22,8 \pm 2,7\%$ случаев в группе 55–64 года; $\chi^2 = 21,811$ при 3 степенях свободы; $p < 0,001$). При этом среди лиц женского пола целевой уровень АД достигается чаще ($34,2 \pm 2,8\%$ против $27,2 \pm 3,4\%$) за исключением лиц в возрасте 25–34 года ($45,5 \pm 15,0\%$ против $70,0 \pm 14,5\%$), хотя гендерные различия здесь незначимы: $\chi^2 = 2,360$ при 1 степени свободы; $p = 0,125$.

В целом в сопоставлении со среднероссийскими данными по 10 регионам (согласно исследованию ЭССЕ-РФ) в Красноярском крае большее количество больных ($49,4\%$ против $39,5\%$ среди мужчин; $67,8\%$ против $60,9\%$ среди женщин; в целом — 59% против $53,1\%$) принимает АГП, но с меньшей эффективностью ($27,2\%$ против $41,4\%$ среди мужчин; $34,2\%$ против $53,5\%$ среди женщин; в целом это составляет $31,6\%$ против $49,1\%$).

Уровень образования обследованных в Красноярском крае имеет существенное влияние как на показатели АД (нулевая гипотеза отклонена; $p = 0,01$),

Таблица 3

СРЕДНИЕ УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О НАЛИЧИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОБРАЗОВАНИЯ СРЕДИ ОБСЛЕДОВАННЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Уровень образования	Мужчины			Женщины			Всего		
Средние значения САД в зависимости от уровня образования (мм рт. ст.)									
	n	САД	m	n	САД	m	n	САД	m
Выше среднего	228	134,9	1,1	481	125,7	0,9	709	128,7	0,7
Среднее	552	139,8	1,0	428	134,9	1,0	760	137,0	0,7
Ниже среднего	47	143,9	3,8	26	135,3	3,6	73	140,9	2,8
Средние значения ДАД в зависимости от уровня образования (мм рт. ст.)									
	n	ДАД	m	n	ДАД	m	n	ДАД	m
Выше среднего	228	83,5	0,7	481	78,9	0,5	709	80,3	0,4
Среднее	552	86,1	0,6	428	84,1	0,6	760	85,0	0,4
Ниже среднего	47	85,5	2,0	26	84,2	1,8	73	85,0	1,5
Распространенность АГ в зависимости от уровня образования (%)									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Выше среднего	104	45,6	3,3	156	32,4	2,1	260	36,7	1,8
Среднее	208	62,7	2,6	246	57,5	2,4	454	59,7	1,8
Ниже среднего	30	63,8	7,0	17	65,4	9,3	47	64,4	5,6
Осведомленность о наличии заболевания в зависимости от уровня образования									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Выше среднего	84	81,1	2,6	120	83,4	1,7	204	82,7	1,4
Среднее	157	76,8	2,3	197	81,5	1,9	354	79,5	1,5
Ниже среднего	24	85,1	5,2	11	61,5	9,5	35	76,7	4,9

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

Таблица 4

**ЧАСТОТА ПРИЕМА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИ ВСЕХ ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОБРАЗОВАНИЯ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ**

Уровень образования	Мужчины			Женщины			Всего		
Прием АГП в зависимости от уровня образования (%)									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Выше среднего	56	53,8	4,9	97	62,2	3,9	153	58,8	3,1
Среднее	100	48,1	3,5	176	71,5	2,9	276	60,8	2,3
Ниже среднего	13	43,3	9,1	11	64,7	11,6	24	51,1	7,3
Доля эффективно лечащихся среди лиц, принимающих АГП, в зависимости от уровня образования (%)									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Выше среднего	20	35,7	6,4	43	44,3	5,0	63	41,2	4,0
Среднее	23	23,0	4,2	50	28,4	3,4	73	26,4	2,7
Ниже среднего	3	23,1	11,7	4	36,4	14,5	7	29,2	9,3
Доля контролирующих АД среди всех лиц с АГ в зависимости от уровня образования (%)									
	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Выше среднего	20	19,2	3,9	43	27,6	3,6	63	24,2	2,6
Среднее	23	11,1	2,2	50	20,3	2,6	73	16,1	1,7
Ниже среднего	3	10,0	5,5	4	23,5	10,3	7	14,9	5,2

Примечание: АГП — антигипертензивные препараты; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

так и на распространенность АГ ($\chi^2 = 84,999$ при 2 степенях свободы; $p < 0,001$), и на эффективность проводимой терапии (таблица 4; $\chi^2 = 9,950$ при 2 степенях свободы; $p = 0,007$). В то же время зависимость между уровнем образования и осведомленностью о наличии АГ (табл. 3) оказалась незначимой ($\chi^2 = 3,215$ при 2 степенях свободы; $p = 0,200$). Это же справедливо в отношении влияния уровня образования на частоту приема АГП ($\chi^2 = 1,479$ при 2 степенях свободы; $p = 0,417$) и контроль АД ($\chi^2 = 7,697$ при 2 степенях свободы; $p = 0,021$).

Обсуждение

Таким образом, по данным обследования репрезентативной выборки лиц в возрасте 25–64 лет в Красноярском крае, уровень среднего САД и ДАД оказался несколько выше по сравнению со среднероссийскими показателями (по 10 регионам) в том же исследовании ЭССЕ-РФ, будучи наиболее близким к соответствующим параметрам Томской области, что неудивительно ввиду близости географического положения этих двух регионов. Вместе с тем данные суммарные показатели ниже аналогичных в Тюменской, а по уровню САД — в Ивановской и особенно Воронежской областях [16]. Достаточно высокой в Красноярском крае оказалась и распространенность АГ — 49,4%, что также превышает среднероссийский уровень (44,0%) и примерно соответствует распространенности АГ в Кемеровской (48,5%) и Тюменской

(49,1%) областях, но ниже показателя Воронежской области (56,1%). Что касается аналогичного параметра в зарубежных странах, то он оказывается ниже в Канаде (19,5%), США (29%), Англии (30%) [17], а также Китае (32,5%) [18], Испании (42,6%) [19], но выше в некоторых регионах Сербии (53%) [20]. С возрастом распространенность АГ закономерно увеличивается (на нашем материале с 30,4% до 72,1%). Обращает на себя внимание (и это согласуется с общероссийской и зарубежной тенденцией), что у мужчин АГ регистрируется значительно чаще (56,3% против 43,7%), особенно в более молодом возрасте. Вместе с тем по мере приближения к возрастной группе 55–64 года это различие утрачивается за счет опережающего прироста больных АГ женщин.

Распространенность АГ среди жителей Красноярского края проявила отчетливую зависимость от типа поселения — она значимо выше у сельских жителей, чем у горожан, как в целом, так и среди мужчин и женщин.

При анализе подгрупп обследованных в зависимости от уровня образования продемонстрированы более благоприятные показатели среди лиц с образованием выше среднего в отношении значимо меньших уровней САД и ДАД, меньшей распространенности АГ, значимо большей частоты достижения целевого уровня АД.

Осведомленность среди обследованных лиц с АГ в Красноярском крае составила 77,9%, причем

она достаточно высока не только в старших возрастных группах, но и среди лиц молодого возраста, причем вплоть до 55 лет женщины знают о наличии АГ чаще, хотя статистически данная зависимость незначима. Уровень осведомленности о наличии АГ в нашем регионе оказался выше, чем в среднем по России (73,1%), хотя и уступает показателям в Санкт-Петербурге (80,1%) и Томской области (81,6%). Более того, этот параметр достойно согласуется с данными зарубежных регистров (в США — 81%, Канаде — 83%, Англии — 65%) [17]. Но, к сожалению, этого нельзя сказать в отношении эффективности терапии. Так, если частота приема АГП составила в среднем 59,5% (среднероссийский показатель — 53,1%), то частота достижения целевого уровня АД — всего лишь 31,6% (в среднем по России в рамках ЭССЕ-РФ — 49,1%). Можно предположить, что причиной тому являются недостаточная приверженность к терапии со стороны пациентов (неаккуратность в соблюдении предписанного режима приема препаратов), неоптимальный выбор антигипертензивных средств, их комбинации и дозы со стороны лечащего врача. Следует отметить, что показатель эффективности в достижении целевого уровня АД в практике ведущих западных стран постоянно растет (66% в Канаде, 53% в США [17], а в недавно опубликованной работе по оценке эффективности АГТ на материале проспективного исследования the National Health and Nutrition Examination Survey долю неконтролируемой АГ среди лиц старше 18 лет удалось снизить за период с 2003 по 2012 год с 38% до 30%) [2].

Заключение

Результаты проведенного эпидемиологического обследования свидетельствуют о том, что распространенность АГ в Красноярском крае выше, чем средние показатели по 10 регионам Российской Федерации, согласно материалам исследования ЭССЕ-РФ. У женщин распространенность АГ значимо выше, чем у мужчин, за исключением возрастной группы 55–64 года, в которой этот показатель выравнивается. Среди сельских жителей распространенность АГ значимо выше по сравнению с городским населением, как в целом, так и среди мужчин и женщин. При достаточно высокой осведомленности о наличии АГ (в том числе среди молодых и сельских жителей) и доли принимающих АГП эффективность антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня АД ниже общероссийского уровня (по данным ЭССЕ-РФ).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Campbell NR, Lackland DT, Niebylski ML; World Hypertension League Committee; International Society of Hypertension Executive Committee. High blood pressure: why prevention and control are urgent and important: a 2014 fact sheet from the World Hypertension League and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(8):551–3. doi: 10.1111/jch.12372
2. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension*. 2015;65(1):54–61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04012
3. Irazola VE, Gutierrez L, Bloomfield G, Carrillo-Larco RM, Dorairaj P, Gaziano T et al. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Selected LMIC Communities: Results From the NHLBI/UMH Network of Centers of Excellence for Chronic Diseases. *Glob Heart*. 2016;11(1):47–59. doi: 10.1016/j.ghheart.2015.12.008
4. Asgari S, Khalili D, Mehrabi Y, Kazempour-Ardebili S, Azizi F, Hadaegh F. Incidence and risk factors of isolated systolic and diastolic hypertension: a 10 year follow-up of the Tehran Lipids and Glucose Study. *Blood Press*. 2016;25(3):177–83. doi: 10.3109/08037051.2015.1116221
5. Kim NR, Kim HC. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 1998–2012. *Korean Circ J*. 2015;45(6):492–9. doi: 10.4070/kcj.2015.45.6.492
6. Koju R, Manandhar K, Risal A, Steiner TJ, Holen A, Linde M. Undertreated hypertension and its implications for public health in Nepal: nationwide population-based survey. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2015;13(49):3–7.
7. Howitt C, Hambleton IR, Rose AM, Hennis A, Samuels TA, George KS et al. Social distribution of diabetes, hypertension and related risk factors in Barbados: a cross-sectional study. *BMJ*. 2015;5(12): e008869. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008869
8. Li W, Gu H, Teo KK, Bo J, Wang Y, Yang J et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in 115 rural and urban communities involving 47000 people from China. *J Hypertens*. 2016;34(1):39–46. doi: 10.1097/HJH.0000000000000745
9. Guwatudde D, Nankya-Mutyoba J, Kalyesubula R, Laurence C, Adebamowo C, Ajayi I et al. The burden of hypertension in sub-Saharan Africa: a four-country cross sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15:1211. doi: 10.1186/s12889-015-2546-z
10. Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В., Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и соавт. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25–34. [Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16 (6):25–34. In Russian].
11. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6:255. doi:10.1186/1471-2458-6-255
12. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. In: WHO Monograph Series No. 56 2nd edition. Geneva: World Health Organization. 1982;149–172.

13. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385–96.

14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70.

15. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16 (3):199–208.

16. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14 (4):4–14. [Boytssov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4–14. In Russian].

17. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(8): e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423

18. Lewington S, Lacey B, Clarke R, Guo Y, Kong XL, Yang L et al. The Burden of Hypertension and Associated Risk for Cardiovascular Mortality in China. *J Am Med Assoc.* 2016;176 (4):524–32. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0190

19. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A et al. Prevalence, diagnosis, treatment, and control of hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016. pii: S1885–5857(16)00050–5. doi: 10.1016/j.rec.2015.11.034

20. Marinković M, Ilić N, Djokić D, Andrejević V, Damjanović G, Samardžić G et al. Prevalence of hypertension in adults in the Sumadija district, Serbia — a cross-sectional study. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(3):245–50.

Информация об авторах

Гринштейн Юрий Исаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования (ИПО) ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Петрова Марина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Шабалин Владимир Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Руж Руслан Райнгольдович — врач-кардиолог, лаборант кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Баланова Юлия Андреевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Евстифеева Светлана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Евсюков Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Данилова Людмила Кальевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Топольская Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Косинова Александра Александровна — врач-кардиолог, аспирант кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Штрих Анна Юрьевна — врач-кардиолог, лаборант кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Шульмин Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья с курсом социальной работы ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Author information

Yury I. Grinshtein, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, the Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Marina M. Petrova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Ambulatory Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Vladimir V. Shabalin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, the Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Ruslan R. Ruf, Laboratory Assistant, Department of Therapy, the Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Yulia A. Balanova, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiology Studies and Prevention Technologies, Department of Epidemiology of Chronical Noncommunicable Diseases, Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine;

Svetlana E. Evstifeeva, MD, PhD, Senior Researcher, Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine;

Alexander A. Evsyukov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Ambulatory Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Lyudmila K. Danilova, MD, PhD, Assistant, Department of Ambulatory Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Natalia V. Topolskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, the Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Alexandra A. Kosinova, Laboratory Assistant, Department of Therapy, the Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Anna Y. Shtrikh, Laboratory Assistant, Department of Therapy, the Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

Andrey V. Shulmin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Public Health and Healthcare with a Course of Social Work, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-055

Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с нарушениями сна в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)

Е. А. Громова, В. В. Гафаров, Д. О. Панов,
И. В. Гагулин, А. В. Гафарова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Громова Елена Алексеевна,
ФГБНУ НИИ ТПМ СО РАН,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск,
Россия, 630089.
Тел./факс: +7(383)373-04-13.
E-mail: elena.a.gromova@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
24.04.16 и принята к печати 03.10.16.*

Резюме

Цель исследования — определить гендерные различия влияния нарушений сна на риск развития артериальной гипертензии (АГ) в открытой популяции 25–64 лет в России/Сибири. **Материалы и методы.** В рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» обследована случайная репрезентативная выборка населения обоего пола 25–64 лет Новосибирска в 1994 году (мужчины: $n = 657$, средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года, отклик — 82,1 %; женщины: $n = 689$, средний возраст — $45,4 \pm 0,4$ года, отклик — 72,5 %). Программа обследования включала регистрацию социально-демографических данных, определение нарушений сна (тест Дженкинса). За 16-летний период было выявлено 229 впервые возникших случаев АГ у женщин и 46 случаев — у мужчин. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий «хи-квадрат» (χ^2) Пирсона. Для оценки риска развития (HR — hazard ratio) использовались однофакторная и многофакторная регрессионная модели пропорциональных рисков Кокса (Cox-regression). Во всех видах анализа различия считались значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$. **Результаты.** В открытой популяции населения 25–64 года у 48,6 % мужчин и 65,9 % женщин были зарегистрированы нарушения сна. Социальный градиент у мужчин и женщин с нарушениями сна характеризовался следующими особенностями: структура семейного положения существенно не различалась, однако вдовство увеличивало риск АГ больше у мужчин (HR = 14,6), чем у женщин (HR = 5,6). Низкий уровень образования был ассоциирован с нарушением сна в большей степени у женщин (83,3 %), чем у мужчин (53,7 %). Наблюдалось значимое увеличение частоты нарушений сна у женщин в сравнении с мужчинами в категориях руководителей среднего звена (78,3 % и 48,9 % соответственно) и среди инженерно-технических работников (63,2 % и 42,1 % соответственно). Риск развития АГ через 5, 10 и 16 лет был выше у мужчин (HR = 5,4, 2,68 и 1,2) с нарушениями сна, чем у женщин (HR = 4,35, 2,3 и 1,05). **Заключение.** Установлено, что нарушения сна распространены больше у женщин, чем у мужчин. В то же время риск развития АГ в течение 5–16 лет при нарушениях сна у мужчин выше, чем у женщин.

Ключевые слова: гендерные различия, нарушения сна, артериальная гипертензия, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Для цитирования: Громова Е. А., Гафаров В. В., Панов Д. О., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с нарушениями сна в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Артериальная гипертензия. 2016;22(6):560–570. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-560-570.

Hypertension risk in population with sleep disturbance in Russia/Siberia (WHO program “MONICA-psychosocial”): Focus on gender differences

E. A. Gromova, V. V. Gafarov, D. O. Panov,
I. V. Gagulin, A. V. Gafarova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine,
Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Elena A. Gromova,
Research Institute of Internal
and Preventive Medicine,
175/1 B. Bogatkov street, Novosibirsk,
630089 Russia.
Phone/fax: +7(383)373–04–13.
E-mail: elena.a.gromova@gmail.com

Received 24 April 2016;
accepted 3 October 2016.

Abstract

Objective. To determine the gender differences regarding the impact of sleep disturbances on the risk of arterial hypertension (HTN) in the open population aged 25–64 years in Russia/Siberia. **Design and methods.** As part of the screening program III WHO “MONICA-psychosocial”, we surveyed a random representative sample of the population of both sexes aged 25–64 years in Novosibirsk in 1994 (men: $n = 657$, mean age — $44,3 \pm 0,4$ years, the response — 82,1%; women: $n = 689$, mean age — $45,4 \pm 0,4$ years, the response — 72,5%). The screening survey program included registration of social and demographic data, the assessment of sleep disorders (Jenkins test). During 16-year follow-up we identified 229 cases of new-onset HTN in women and 46 cases in men. The “chi-squared” (χ^2) Pearson criterion was used to assess the differences between groups. To assess the risk (HR — hazard ratio) we used univariate and multivariate regression model of Cox proportional hazards (Cox-regression). The reliability in all kinds of analysis was adopted at the level of significance $p \leq 0,05$. **Results.** In an open population (aged 25–64 years), 48.6% men and 65.9% women had sleep disturbances. The following characteristic features were identified: marital status does not differ, but widowhood was associated with greater risk of HTN greater in men (HR = 14.6) than in women (HR = 5.6). Low level of education was stronger associated with sleep disorders in women (83.3%) than in men (53.7%). Women of following professions reported sleep disorders more often than men: middle managers (78.3% and 48.9%, respectively) and technical workers (63.2% and 42.1%, respectively). The risk of developing HTN at 5-, 10- and 16-year follow-up was higher in men (HR = 5.4, 2.68 and 1.2) with sleep disorders than in women (HR = 4.35, 2.3 and 1.05). **Conclusions.** Our analysis showed that in Russian population sleep disorders are more common in women than in men. However, in 5–16 years men with sleep disorders have higher risk of developing HTN than women.

Key words: gender differences, insomnia, arterial hypertension, risk of cardiovascular diseases

For citation: Gromova EA, Gafarov VV, Panov DO, Gagulin IV, Gafarova AV. Hypertension risk in population with sleep disturbance in Russia/Siberia (WHO program “MONICA-psychosocial”): Focus on gender differences. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):560–570. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-560-570.

Введение

В современном обществе расстройства сна являются одними из самых распространенных психопатологических состояний [1]. В России около 45 % взрослых людей страдают от нарушений сна, а почти 20 % нуждаются в его серьезном лечении [2]. Сон является важнейшим модулятором кардиоваскулярной системы, как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях. Сон оказывает существенное воздействие на вегетативную нервную систему, гемодинамику, функцию сердечно-сосудистой системы, функцию эндотелия и систему коагуляции. В эпидемиологических и патофизиологических исследованиях показано, что проблемы со сном могут привести к сердечно-сосудистым заболеваниям [3]. Robillard R. и соавторы (2011) выявили, что депривация сна способствует повышению как систолического артериального давления (САД), так

и диастолического артериального давления (ДАД) у нормотензивных пожилых людей в возрасте 60–69 лет. Авторы пришли к выводу, что лишение сна приводит к изменению механизмов регуляции артериального давления (АД) и может увеличить риск развития артериальной гипертензии (АГ) у здоровых людей с нормальными показателями АД [4]. Кроме того, давно известно, что сонливость в дневное время ассоциирована с высоким уровнем САД и ДАД, а спустя 5 лет развивается АГ [5]. Как недостаток, так и избыток сна могут способствовать высокой распространенности АГ у пожилых людей [6, 7]. Необходимо отметить, что и у молодых людей лишение сна приводит к повышению частоты сердечных сокращений, САД и, в меньшей степени, ДАД [8]. Это подтверждает то, что изменения в процессе сна (недостаток ночного сна, ассоциированный с дневной сонливостью) приводят к развитию АГ [4].

Таблица 1

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ, 1994)**

Пол	Возрастные группы (годы)								Всего
	25–34		35–44		45–54		55–64		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	169	50,8	136	45,9	177	47,7	175	50,6	657
Женщины	164	49,2	160	54,1	194	52,3	171	49,4	689
Всего	333	100	296	100	371	100	346	100	1346

$$\chi^2 = 2,087, v = 3, p = 0,555$$

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО СЕМЕЙНОМУ ПОЛОЖЕНИЮ НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ, 1994)**

Пол	Семейное положение								Всего
	Никогда не был (а) женат/замужем		Женат/ замужем		Разведен (а)		Вдов (а)		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	45	51,1	559	51,7	40	35,7	13	20	657
Женщины	43	48,9	522	48,3	72	64,3	52	80	689
Всего	88	100	1081	100	112	100	65	100	1346

$$\chi^2 = 33,113, v = 3, p = 0,0001$$

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ОБРАЗОВАНИЮ НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ, 1994)**

Пол	Уровень образования								Всего
	Высшее		Незаконченное высшее/средне-специальное		Среднее		Незаконченное среднее/начальное		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	186	49,2	178	44,3	150	49,2	143	55,6	657
Женщины	192	50,8	224	55,7	155	50,8	114	44,4	685
Всего	378	100	402	100	305	100	257	100	1342

$$\chi^2 = 8,133, v = 3, p = 0,043$$

Однако есть и другие данные. В исследовании, проведенном Vozoris N. T. в 2014 году, не было найдено, что нарушения сна повышают риск развития АГ [9].

Таким образом, в современной литературе недостаточно сведений о влиянии нарушения сна на риск развития АГ в целом. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о гендерных различиях в риске возникновения АГ при нарушениях сна. Поэтому **целью** нашего **исследования** было определить гендерные различия влияния нарушений сна на риск развития АГ в открытой популяции 25–64 лет в России/Сибири.

Материалы и методы

В рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» (мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов) [10, 11] была обследована в открытой популяции случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет в Октябрьском районе города Новосибирска в 1994 году (мужчин 657, средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года, респонс — 82,1%; женщин 689, средний возраст — $45,4 \pm 0,4$ года, респонс — 72,5%). Выборка была сформирована согласно требованиям протокола ВОЗ «MONICA-психосоциальная» [10, 11].

Программа скринирующего обследования включала следующие разделы:

1. Регистрацию социально-демографических данных проводили согласно стандартному эпидемиологическому протоколу программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»: идентификационный номер, место жительства, фамилия/имя/отчество, дата рождения, дата регистрации, пол (1 — мужской, 2 — женский). Распределение по возрастным группам представлено в таблице 1.

Учитывалось семейное положение (табл. 2), уровень образования (табл. 3), профессиональный уровень (табл. 4).

2. Тестирование по психосоциальным методикам. Для оценки нарушений сна использовалась шкала Дженкинса. За анализируемый уровень фактора риска принимали его значение в исходном исследовании и не учитывали вклад временной динамики. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» [12].

Обработка материала по программе ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» выполнена в Центре сбора информации «MONICA» Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах

контроля качества «MONICA»: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [13].

Из исследования были исключены все женщины и мужчины с выявленной сердечно-сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца, сосудистыми заболеваниями головного мозга, АГ, инфарктом миокарда), сахарным диабетом, диагностированной до или в период проведения скрининга. В анализ были включены 384 женщины и 190 мужчин в исходном возрасте 25–64 лет. Срок проспективного наблюдения за участниками составил 16 лет (1994–2010 годы).

В исследовании были выделены следующие «конечные точки»: впервые возникшие случаи АГ, которые регистрировались за период наблюдения. Источники, используемые для идентификации случаев АГ: ежегодное обследование лиц популяционной когорты, истории болезни, стационарные отчеты о выписке, медицинские карты районных поликлиник, свидетельства о смерти, собеседование с родственниками, патологоанатомические и судебно-медицинские отчеты.

Во время ежегодного наблюдения проводили стандартизованное измерение АД ртутным сфигмоманометром на правой руке (регистрировали первую фазу тонов Короткова как САД, пятую фазу — как ДАД), в анализ включали среднее значение двух измерений. АГ определяли как состояние, при котором САД составляло 140 мм рт. ст. и выше и/или ДАД — 90 мм рт. ст. и выше у лиц, не получавших антигипертензивную терапию на момент обследования. К группе лиц с АГ относили также мужчин с нормальным уровнем АД, если они принимали антигипертензивные препараты в период обследования или прекратили их прием менее чем за 2 недели до обследования (WHO, 1993).

За период наблюдения в когорте было выявлено 229 случаев впервые возникшей АГ у женщин и 46 случаев среди мужчин.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версия 11,5 [14]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий «хи-квадрат» χ^2 Пирсона [15]. Для оценки риска развития (HR — hazard ratio) и его 95 % доверительного интервала (CI, confidence interval) / (минимум-максимум), с учетом различного времени контроля, использовались однофакторная и многофакторная регрессионная модели пропорциональных рисков Кокса (Cox-regression) [16]. Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ УРОВНЮ НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(Ш СКРИНИНГ, 1994)

Пол	Профессиональный уровень																		Всего
	РВЗ		РСЗ		Руководители		ИТР		РТФТ		РСФТ		РЛФТ		Учащиеся		Пенсионеры		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Мужчины	28	84,8	55	55,6	65	50,8	84	42	144	88,9	167	63,3	21	17,1	9	81,8	84	34,7	657
Женщины	5	15,2	44	44,4	63	49,2	116	58	18	11,1	97	36,7	102	82,9	2	18,2	158	65,3	605
Всего	33	100	99	100	128	100	200	100	162	100	264	100	123	100	11	100	242	100	1262
$\chi^2 = 238,16, v = 8, p = 0,001$																			

 $\chi^2 = 238,16, v = 8, p = 0,001$

Примечание: РВЗ — руководители высшего звена; РСЗ — руководители среднего звена; ИТР — инженерно-технические работники; РТФТ — рабочие тяжелого физического труда; РСФТ — рабочие среднего физического труда; РЛФТ — рабочие легкого физического труда.

Таблица 5

НАРУШЕНИЕ СНА У НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ

Сон	Возрастная группа (годы)																			
	25-34			35-44			45-54			55-64			25-64							
	М		Ж	М		Ж	М		Ж	М		Ж	М		Ж					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
	Нарушение сна																			
Хороший	93	61,2	49	48	65	48,1	42	31,8	59	42,8	12	30,8	80	52,3	7	14	297	51,4	110	34,1
Плохой	59	38,8	53	52	70	51,9	90	68,2	79	57,2	27	69,2	73	47,7	43	86	281	48,6	213	65,9
Итого	152	100	102	100	135	100	132	100	138	100	39	100	153	100	50	100	578	100	323	100
	$\chi^2 = 3,762,$ $v = 1,$ $p = 0,05$			$\chi^2 = 6,747,$ $v = 2,$ $p = 0,009$			$\chi^2 = 1,353,$ $v = 1,$ $p > 0,05$			$\chi^2 = 21,021,$ $v = 1,$ $p = 0,0001$			$\chi^2 = 24,427,$ $v = 1,$ $p = 0,0001$							

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

Результаты

В открытой популяции населения 25–64 года у 48,6 % мужчин и 65,9 % женщин были нарушения сна ($\chi^2 = 24,427$, $v = 1$, $p = 0,0001$); распространенность нарушений сна увеличивалась с возрастом, однако есть тенденция увеличения распространенности сна у мужчин в возрасте 45–54 лет — 57,2 % ($\chi^2 = 1,353$, $v = 1$, $p > 0,05$), у женщин — в возрасте 55–64 лет — 86 % ($\chi^2 = 21,021$, $v = 1$, $p = 0,0001$). Кроме того, во всех без исключения возрастных группах женщин с нарушениями сна существенно больше, чем мужчин (табл. 5).

Структура семейного положения у населения с нарушениями сна представлена в таблице 6. В категориях «Никогда не был(а) женат/замужем» (63 % и 31,3 % соответственно; $\chi^2 = 5,245$, $v = 1$, $p < 0,05$) и «Женат/замужем» (66,5 % и 50,3 % соответственно; $\chi^2 = 16,91$, $v = 1$, $p < 0,001$) женщины с нарушениями сна встречаются чаще, чем мужчины. В категориях

«Разведен(а)» и «Вдов(а)» существенных различий не определено.

Наиболее высокий уровень нарушений сна наблюдался в группе с незаконченным средним/начальным уровнем образования, причем у женщин (83,3 %) уровень нарушений сна был выше, чем у мужчин (53,7 %); $\chi^2 = 9,048$, $v = 2$, $p < 0,01$). Также значимо более высокая частота выявления нарушений сна наблюдалась у женщин (71,9 %) в сравнении с мужчинами (42,1 %) в группе с незаконченным высшим/средне-специальным образованием ($\chi^2 = 23,404$, $v = 1$, $p < 0,001$) (табл. 7).

Профессиональные уровни среди женщин и мужчин с нарушениями сна представлены в таблице 8. Наблюдалось значимое увеличение частоты нарушений сна у женщин в сравнении с мужчинами в категориях руководителей среднего звена (78,3 % и 48,9 % соответственно; $\chi^2 = 4,331$, $v = 1$, $p < 0,05$), среди инженерно-технических работников (63,2 %

Таблица 6

**НАРУШЕНИЕ СНА И СЕМЕЙНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ У НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ)**

Сон	Семейное положение															
	Никогда не был(а) женат/замужем				Женат/замужем				Разведен(а)				Вдов(а)			
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хороший	28	68,3	10	37	243	49,7	83	33,5	17	47,2	11	35,5	9	75	6	35,3
Плохой	13	31,7	17	63	246	50,3	165	66,5	19	52,8	20	64,5	3	25	11	64,7
Всего	41	100	27	100	489	100	248	100	36	100	31	100	12	100	17	100
	$\chi^2 = 5,245$, $v = 1$, $p < 0,05$				$\chi^2 = 16,91$, $v = 1$, $p < 0,001$				$\chi^2 = 0,523$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 2,994$, $v = 1$, $p > 0,05$			

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

Таблица 7

**НАРУШЕНИЕ СНА И УРОВЕНЬ ОБРАЗОВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ)**

Сон	Уровень образования															
	Высшее				Незаконченное высшее/средне-специальное				Среднее				Незаконченное среднее/начальное			
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хороший	81	50,6	39	41,1	92	57,9	34	28,1	67	49,3	31	43,7	57	46,3	6	16,7
Плохой	79	49,4	56	58,9	67	42,1	87	71,9	69	50,7	40	56,3	66	53,7	30	83,3
Всего	160	100	95	100	159	100	121	100	136	100	71	100	123	100	36	100
	$\chi^2 = 1,825$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 23,404$, $v = 1$, $p < 0,001$				$\chi^2 = 0,384$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 9,048$, $v = 2$, $p < 0,01$			

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

Таблица 8

НАРУШЕНИЕ СНА И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ У НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ (Ш СКРИНИНГ)

Сон	Профессиональный уровень																							
	РВЗ				РСЗ				Руководители				ИТР				РТФТ				РСФТ			
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Хороший	9	36	1	25	24	51,1	5	21,7	25	48,1	17	45,9	44	57,9	21	36,8	66	50,4	2	22,2	78	52,7	21	38,9
Плохой	16	64	3	75	23	48,9	18	78,3	27	51,9	20	54,1	32	42,1	36	63,2	65	49,6	7	77,8	70	47,3	33	61,1
Всего	25	100	4	100	47	100	23	100	52	100	37	100	76	100	57	100	131	100	9	100	148	100	54	100
	$\chi^2 = 0,019$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 4,331$, $v = 1$, $p < 0,05$				$\chi^2 = 0,001$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 4,966$, $v = 1$, $p < 0,05$				$\chi^2 = 1,665$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 2,494$, $v = 1$, $p > 0,05$			
	$\chi^2 = 12,571$, $v = 1$, $p < 0,05$				$\chi^2 = 1,291$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 0$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 0$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 0$, $v = 1$, $p > 0,05$				$\chi^2 = 0$, $v = 1$, $p > 0,05$			

Примечание: РВЗ — руководители высшего звена; РСЗ — руководители среднего звена; ИТР — инженерно-технические работники; РТФТ — рабочие тяжелого физического труда; РСФТ — рабочие среднего физического труда; РЛФТ — рабочие легкого физического труда; М — мужчины; Ж — женщины.

и 42,1 % соответственно; $\chi^2 = 4,966$, $v = 1$, $p < 0,05$), а также среди пенсионеров (84,4 % и 50 % соответственно; $\chi^2 = 12,571$, $v = 1$, $p < 0,05$). В остальных профессиональных категориях без существенных изменений.

Через 5 лет от начала исследования однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что среди мужчин с нарушениями сна риск АГ выше [HR = 5,4 (95 % CI 2,5–10,8, $p < 0,05$)], чем у женщин [HR = 4,35 (95 % CI 1,29–14,58, $p < 0,05$)]. Через 10 лет риск АГ не различался у женщин [HR = 2,68 (95 % CI 1,3–7,15, $p < 0,05$)], и мужчин [HR = 2,3 (95 % CI 1,2–8,8, $p < 0,05$)]. Через 16 лет сохранялась лишь тенденция снижения риска развития АГ у мужчин [HR = 1,2 (95 % CI 0,19–3,59, $p < 0,05$)] и у женщин [HR = 1,05 (95 % CI 0,73–1,48, $p > 0,05$)] (табл. 9).

Многофакторный регрессионный анализ Кокса, с включением в модель возраста и социальных характеристик (семейного статуса, уровня образования, профессионального статуса), показал увеличение риска развития АГ среди лиц с нарушениями сна в большей степени у мужчин [HR = 3,1 (95 % CI 1,2–8,2, $p < 0,01$)], чем у женщин [HR = 2,5 (95 % CI 1,3–4,8, $p < 0,005$)]. Также риск АГ в группе овдовевших лиц, имеющих нарушения сна, по сравнению с женатыми/замужними, был выше среди мужчин [HR = 14,6 (95 % CI 3–27, $p < 0,01$)], чем среди женщин [HR = 5,6 (95 % CI 2,6–11,8, $p < 0,0001$)]. Мы нашли увеличение риска развития АГ только у женщин с нарушениями сна со средним уровнем образования [HR = 3,3 (95 % CI 1,3–8,3, $p < 0,008$)] или незаконченным средним/начальным уровнем образования [HR = 10,3 (95 % CI 4–26, $p < 0,0001$)]. У мужчин подобных закономерностей не выявлено.

Среди лиц 35–64 лет, в сравнении с возрастной группой 25–34 лет, риск АГ у мужчин был выше в 3,2 (95 % CI 1,7–8,6, $p < 0,05$) раза, у женщин значимых отличий не выявлено (табл. 10).

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, в нашей популяции женщины (65,9 %) чаще страдали от нарушений сна, чем мужчины (48,6 %), причем эта разница была особенно существенна в старшей возрастной группе, в которой женщины (86 %) почти в два раза чаще отмечали нарушения сна в сравнении с мужчинами (47,7 %). Наши результаты согласуются с данными, полученными шведскими исследователями. С помощью телефонного интервьюирования было опрошено 1550 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 84 лет. Оказалось, что женщины в два раза чаще жаловались на нарушения сна, чем мужчины [17]. Полученные результаты

Таблица 9

**НАРУШЕНИЕ СНА И РИСК РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(ОДНОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ КОКСА)**

Период	Возрастная группа (годы)	Мужчины				Женщины			
		p	HR	95 % CI для HR		p	HR	95 % CI для HR	
				Нижняя	Верхняя			Нижняя	Верхняя
5 лет	25–34	–	–	–	–	> 0,05	2,17	0,22	20,92
	35–44	–	–	–	–	> 0,05	4,05	0,18	90,75
	45–54	> 0,05	2,2	0,7	4,2	> 0,05	1,32	0,13	12,95
	55–64	> 0,05	0,3	0,02	2,6	> 0,05	4,52	0,52	38,92
	25–64	0,05	5,4	2,5	10,8	0,05	4,35	1,29	14,58
10 лет	25–34	–	–	–	–	> 0,05	0,33	0,22	3,25
	35–44	–	–	–	–	> 0,05	6,44	0,8	51,82
	45–54	> 0,05	2,1	0,01	3,9	> 0,05	2,37	0,50	11,11
	55–64	> 0,05	0,02	0,008	2,5	> 0,05	1,13	0,09	13,26
	25–64	0,05	2,3	1,2	8,8	0,05	2,68	1,3	7,15
16 лет	25–34	> 0,05	1	0,08	1,4	> 0,05	1,21	0,68	2,16
	35–44	> 0,05	1,1	0,03	1,6	> 0,05	0,66	0,34	1,26
	45–54	> 0,05	2	0,9	4,7	> 0,05	1,9	0,84	4,34
	55–64	> 0,05	1,4	0,01	2,9	> 0,05	4,47	0,27	71,8
	25–64	0,05	1,2	0,19	3,59	> 0,05	1,05	0,73	1,48

Таблица 10

**НАРУШЕНИЕ СНА И РИСК РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У НАСЕЛЕНИЯ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ ЗА 16 ЛЕТ
(МНОГОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ КОКСА)**

Референсная группа	Группа риска	Мужчины				Женщины			
		p	HR	95 % CI для HR		p	HR	95 % CI для HR	
				Нижняя	Верхняя			Нижняя	Верхняя
Хороший сон	Плохой сон	0,01	3,1	1,2	8,2	0,005	2,5	1,3	4,8
Женат/замужем	Никогда не был(а) женат/замужем	0,9	1,1	0,1	9,1	0,5	1,3	0,5	3,3
	Разведен(а)	0,1	2,5	0,8	7,7	0,2	1,9	0,6	5,39
	Вдов(а)	0,01	14,6	3	27	0,0001	5,6	2,6	11,8
Высшее образование	Незаконченное высшее/средне-специальное образование	0,5	1,6	0,3	7,5	0,18	1,8	0,7	4,4
	Среднее образование	0,8	1,2	0,2	6,9	0,008	3,3	1,3	8,3
	Незаконченное среднее/начальное образование	0,4	1,7	0,4	7,1	0,0001	10,3	4	26
Руководители и ИТР	Рабочие специальности	0,4	2,4	0,2	16	0,9	0,9	0,4	1,9
25–34 года	35–64 года	0,05	3,2	1,7	8,6	0,9	1	0,01	2,1

Примечание: ИТР — инженерно-технические работники.

подтверждаются и другими авторами, например, Zhang B., Wing Y. K. в 2006 году провели мета-анализ 31 источника и пришли к выводу, что женщины в 1,4 раза чаще страдают от нарушений сна, чем мужчины [18]. Как было показано Barsky A. J. и соавторами в 2001 году, это связано с тем, что женщины легче выражают свои эмоциональные

переживания и соматические симптомы, в том числе жалобы на сон, по сравнению с мужчинами [19]. Кроме того, в качестве объяснения расхождения между мужчинами и женщинами в распространенности бессонницы Lampio L. и соавторами (2014) было показано, что у женщин расстройства сна могут происходить за счет снижения уровня эстрогена

и прогестерона. Так, у женщин в постменопаузе (53–58 лет) были более частые ночные пробуждения по сравнению с пременопаузой (44–48 лет) [20].

Структура семейного положения между мужчинами и женщинами в изучаемой популяции существенно не различалась. Однако, рассматривая семейное положение, нужно отметить, что во всех категориях женщин с нарушениями сна было больше, чем мужчин. Тем не менее риск развития АГ был в 2,6 раза выше среди овдовевших мужчин, чем у женщин. Объяснение данного факта в том, что одиночество, особенно в старости, обычно ставится в прямую связь со стрессовой ситуацией. Это и выход на пенсию, разрыв с родственниками и потеря супружеского партнера [21]. Вдовство, потеря близких людей являются одними из самых сильных стрессовых ситуаций. Если овдовевший человек живет один, ему приходится сталкиваться с множеством практических и психологических проблем. Он должен самостоятельно вести хозяйство, поддерживать социальные контакты, принимать финансовые решения. Считается, что мужчины, оказавшиеся одинокими в старости, переносят его тяжелее женщин. Причина этого не только в эмоциональной сдержанности мужчин, они, в отличие от женщин, хуже приспосабливаются к новому состоянию. Социальная жизнь вдов, как правило, более насыщена, поскольку женщины обычно поддерживают связь с членами своей семьи и друзьями. Вдовцы с большей вероятностью могут оказаться в изоляции и прервать ранее существовавшие социальные контакты, так как отношения детей с отцом менее предсказуемы, чем с матерью, и могут измениться в худшую сторону. Наиболее одинокими, как правило, оказываются вдовы, у которых нет детей или число детей мало. Вдовцы же, несмотря на то, что имеют обычно больший доход, меньше проблем со здоровьем, чем вдовы, тем не менее, испытывают больше проблем в эмоциональной сфере. Для многих пожилых людей, переживших смерть супруга (супруги), увеличивается риск социальной изоляции. Различное отношение к одиночеству у мужчин и женщин свидетельствует в пользу точки зрения, что переживание одиночества является сугубо индивидуальным чувством, не выходящим за рамки внешних условий [22]. Таким образом, сочетание одиночества, состояния неудовлетворенности жизнью, дополнительные нагрузки по ведению домашнего хозяйства способствуют ухудшению качества сна [17] и в дальнейшем увеличивают риск развития АГ [23, 24].

Мы обнаружили, что низкий уровень образования ассоциирован с нарушением сна, но у женщин эта связь сильнее (83,3%), чем у мужчин (53,7%).

У женщин наблюдалась тенденция улучшения качества сна среди лиц с высшим образованием (41,1%), а у мужчин с незаконченным средним/средне-специальным (57,9%), что вполне согласуется с результатами, полученными Chen Y. в 2005 году: чем выше уровень образования у женщин, тем лучше у них сон, напротив, у мужчин сон лучше у лиц с низким уровнем образования [25]. Только у женщин, но не у мужчин, оценивающих свой сон как «плохой» и имеющих средний и низкий уровень образования, повышался риск развития АГ. Причем риск развития АГ у женщин с незаконченным средним/начальным уровнем образования был в три раза выше, чем у женщин со средним уровнем образования. Наши результаты согласуются с выводами других авторов, которые рассматривают низкий уровень образования как независимый фактор риска развития АГ [26]. Гендерных различий в профессиональном отношении по риску АГ не выявлено.

Таким образом, наше исследование показало, что нарушения сна чаще присутствуют у женщин, чем у мужчин. Кроме того, наличие неблагоприятного социального градиента (вдовство, низкий образовательный уровень) способствует увеличению риска развития АГ. Тем не менее у мужчин мы наблюдаем уже в первые 5 лет от начала исследования повышение риска развития АГ в большей степени ($HR = 5,4$), чем у женщин ($HR = 4,35$). В течение 10 лет риск АГ у мужчин и женщин примерно сравнивается и снижается к 16-летнему периоду. С чем это связано? Из литературных источников известно, что существуют гендерные различия в преодолении стресса [27] и воздействия стрессовых жизненных событий [28]. Мы полагаем, что нарушение сна, как один из психосоциальных факторов, способствует риску развития АГ независимо от других факторов как у мужчин, так и у женщин, но дополнительные условия, например, отрицательный социальный градиент, способствуют усугублению ситуации.

Выводы

1. Определено превалирование нарушений сна среди женщин, чем среди мужчин в открытой популяции среди населения 25–64 лет (65,9% и 48,6% соответственно).

2. Установлено, что вдовство увеличивало риск АГ больше у мужчин, чем у женщин; низкий уровень образования был ассоциирован с нарушениями сна, но у женщин эта связь сильнее, чем у мужчин; такая же картина наблюдается и при разделении по профессиональным группам.

3. Показано, что риск развития АГ был значительно выше у мужчин ($HR = 5,4$), чем у женщин

(HR = 4,35) уже в течение первых 5 лет наблюдения. В дальнейшем как у мужчин, так и у женщин произошло снижение риска АГ.

Финансирование / Financial support

Работа частично поддержана грантом РГНФ № 14-06-00227 «а». / The study was partly supported by the RHSF grant # 14-06-00227 “a”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Вейн А. М. Медицина сна: проблемы и перспективы. Сборник клинических лекций «Медицина сна: новые возможности терапии». Неврология и психиатрия имени С. С. Корсакова: журнал. 2002. Прил. с. 3–16. [Wayne AM. Sleep Medicine: Problems and Prospects. Collection of clinical lectures “Sleep medicine: new treatment options”. Zhurnal Nevrologiya i Psihiatriya Imeni S. S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov. 2002. Appendix from. p. 3–16. In Russian].
2. Вейн А. М. Медицина сна. Избранные лекции по неврологии/под ред. проф. В. Л. Голубева. М.: Эйдос Медиа, 2006. С. 12–20. [Wayne AM. Sleep Medicine. Selected lectures on neurology; ed. by Prof. VL Golubev. M.: Eidos Media, 2006. P. 12–20. In Russian].
3. Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30(12):625–662.
4. Robillard RP, Lanfranchi PA, Prince F, Filipini D, Carrier J. Sleep deprivation increases blood pressure in healthy normotensive elderly and attenuates the blood pressure response to orthostatic challenge. *Sleep.* 2011;34(3):335–339.
5. Goldstein IB, Ancoli-Israel S, Shapiro D. Relationship between daytime sleepiness and blood pressure in healthy older adults. *Am J Hypertens.* 2004;17(9):787–792.
6. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006;47(5):833–839.
7. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2006;29(8):1009–1014.
8. Fujikawa T, Tochikubo O, Kura N, Umemura S. Factors related to elevated 24-h blood pressure in young adults. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(8):705–712.
9. Vozoris NT. Insomnia symptom frequency and hypertension risk: a population-based study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(6):616–623.
10. WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. Helsinki. 1990.
11. WHO Proposal for the Multinational Monitoring of Trends in cardiovascular disease. Geneva. 1985.
12. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 1988. <http://ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>
13. Tunstall-Pedoe H. The World Health organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105–114.
14. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: пер. с нем. Ахим Бююль, Петер Цёфель. СПб.: ООО “DiaSoftJuP”, 2002. С. 608. [SPSS: art processing. Analysis of statistical data and restore hidden patterns: Transl. by German Ahim Bjujul’, Peter Cjofel’. SPb.: ООО “DiaSoftJuP”. 2002. P. 608. In Russian].
15. Гланц К. Биомедицинская статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glants C. Biomedical statistics. Transl. from eng. Moscow: Praktika, 1998. P. 459. In Russian].
16. Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Statistical Society Series B.* 1972;34:187–220.
17. Mallon L, Broman JE, Akerstedt T, Hetta J. Insomnia in Sweden: a population-based survey. *Sleep Disord.* 2014;2014:843.
18. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep.* 2006;29(1):85–93.
19. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic symptom reporting in women and men. *Journal of General Internal Medicine.* 2001;16(4):266–275.
20. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause.* 2014;21(11):1217–24.
21. Шахматов Н. Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное. М.: Медицина, 1996. [Shakhmatov NF. Mental aging: happy and painful. Moscow: Medicine, 1996. In Russian].
22. Джаксынкаяева Ж. Т. Влияние одиночества на личностное развитие пожилых людей. Казахский национальный педагогический университет им. Абая, Республика Казахстан, г. Алматы [Электронный ресурс]. Электрон. дан. Режим доступа: http://www.rusnauka.com/6_PNI_2013/Psihologia/12_129681.doc.htm [Dzhaksynkaeva ZT. The impact of loneliness on the personal development of older people Kazakh National Pedagogical University. Abay, Kazakhstan, Almaty [Electronic access] URL: http://www.rusnauka.com/6_PNI_2013/Psihologia/12_129681.doc.htm. In Russian].
23. Гафаров В. В., Громова Е. А., Кабанов Ю. Н., Гагулин И. В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. С. 280. [Gafarov VV, Gromova EA, Kabanov JuN, Gagulin IV. Personality and its interaction with the social environment: unbeaten road. Novosibirsk: SB RAS, 2008. P. 280. In Russian].
24. Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В. Психология здоровья населения в России. Новосибирск, 2002. 360 с. [Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV. Psychology of health in Russia. Novosibirsk. 2002. 360 p. In Russian].
25. Chen Y, Kawachi I, Subramanian SV, Acevedo-Garcia D, Lee YJ. Can social factors explain sex differences in insomnia? Findings from a national survey in Taiwan *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2005;59(6):488–494.
26. Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М., Деев А. Д., Глазачев О. С., Гусев Е. И. и др. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России. Кардиология. 2008;5:85–89. [Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM, Deev AD, Glazachev OS, Gusev EI et al. A new method of estimating individual cardiovascular risk for the total population of Russia. *Kardiologiya.* 2008;5:85–89. In Russian].
27. Nolen-Hoeksema S. Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychological Bulletin.* 1987;101(2):259–282.

28. McGrath E, Keita GP, Strickland BR, Russo NF. Final report. Women and depression: risk factors and treatment issues. The American psychological associations national task force on women and depression. 1990.

Информация об авторах

Громова Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ СО РАН;

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ СО РАН;

Панов Дмитрий Олегович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ СО РАН;

Гагулин Игорь Вячеславович — старший научный сотрудник межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ СО РАН;

Гафарова Альмира Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ ТПМ СО РАН.

Author information

Elena A. Gromova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine;

Valery V. Gafarov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine;

Dmitriy O. Panov, MD, PhD, Senior Researcher, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine;

Igor V. Gagulin, MD, Senior Researcher, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine;

Almira V. Gafarova, MD, PhD, Senior Researcher, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.1:616.379-008.64-036.22

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и его связь с сахарным диабетом 2-го типа и предиабетом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области

А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, Н. В. Федорова,
А. В. Безденежных, Е. В. Индукаева, Г. В. Артамонова

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

Контактная информация:

Сумин Алексей Николаевич,
ФГБНУ НИИ КПССЗ,
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово,
Россия, 650002.

Статья поступила в редакцию
21.10.16 и принята к печати 11.12.16.

Резюме

Цель исследования — оценить взаимосвязь предиабета и сахарного диабета (СД) с жесткостью артерий, оцененной посредством измерения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ). **Материалы и методы.** Одномоментное исследование проведено в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) с марта по октябрь 2013 года. Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет Кемеровской области. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Стандартный протокол исследования ЭССЕ-РФ расширен дополнительным исследованием жесткости периферических артерий на аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с автоматическим определением СЛСИ. В несколько этапов была сформирована выборка из 1619 человек, из нее исключены 2 пациента с СД 1-го типа. Оставшиеся 1617 человек были разделены на три группы: группа 1 — пациенты с СД 2-го типа ($n = 272$), группа 2 — пациенты с предиабетом — нарушением гликемии натощак, нарушением толерантности к глюкозе или их сочетанием ($n = 44$), группа 3 — лица без каких-либо подтвержденных нарушений углеводного обмена ($n = 1301$). Проанализированы клиничко-анамнестические, лабораторные данные, показатели объемной сфигмографии (VaSera VS-1000) в группах в зависимости от нарушений углеводного обмена. **Результаты.** В настоящем эпидемиологическом исследовании СД 2-го типа выявлен у 16,6% обследованных, предиабет — в 2,7% случаев. При сравнении клиничко-анамнестических и лабораторных характеристик обращает на себя внимание следующая тенденция: пациенты с СД и предиабетом были сравнимы по большинству показателей, но значительно отличались от пациентов без нарушений углеводного обмена. Это касалось распространенности ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения, инсульта, болезней почек, показателей липидного спектра. Значения СЛСИ у лиц с предиабетом и СД были выше (7,7 и 7,6), чем у лиц без нарушений углеводного обмена (7,2; $p = 0,009$ и $p < 0,001$). Частота выявления патологического СЛСИ ($> 9,0$) была выше среди пациентов с предиабетом и СД (15,9% и 16,8%) по сравнению с лицами с нормогликемией (9,0%, $p < 0,001$). По результату корреляционного анализа, проведенного в общей выборке, СЛСИ положительно коррелировал с возрастом ($r = 0,526$, $p < 0,001$), мужским полом ($r = 0,111$, $p < 0,001$), наличием СД 2-го типа ($r = 0,128$, $p < 0,001$), предиабета ($r = 0,071$, $p = 0,002$), уровнем общего холестерина ($r = 0,190$, $p < 0,001$),

триглицеридов ($r = 0,108$, $p < 0,001$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = 0,186$, $p < 0,001$), мочевой кислоты ($r = 0,085$, $p < 0,001$). СЛСИ отрицательно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации СКД-EPI ($r = -0,461$, $p < 0,001$). По результату регрессионного анализа значения СЛСИ были ассоциированы как с наличием СД (отношение шансов (ОШ) 1,18595 %, доверительный интервал (ДИ) 1,100–1,276; $p < 0,001$), так и предиабета (ОШ 1,17995 % ДИ 1,008–1,380; $p = 0,05$). **Заключение.** Предиабет в такой же степени, как и СД 2-го типа, ассоциирован с факторами сердечно-сосудистого риска, в том числе с повышенной жесткостью артерий. Увеличение СЛСИ в популяционной выборке Западной Сибири ассоциировано как с СД 2-го типа, так и с предиабетом.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, жесткость артерий, сахарный диабет, предиабет, факторы сердечно-сосудистого риска

Для цитирования: Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Федорова Н. В., Безденежных А. В., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и его связь с сахарным диабетом 2-го типа и предиабетом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):571–583. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-571-583.

Cardio-ankle vascular index and its association with type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: the results of the ESSE-RF study in Kemerovskaya region

A. N. Sumin, N. A. Bezdenezhnykh, N. V. Fedorova,
A. V. Bezdenezhnykh, E. V. Indukaeva, G. V. Artamonova

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

Corresponding author:

Alexei N. Sumin,
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6 Sosnoviy bulvar, Kemerovo,
650002 Russia.

Received 21 October 2016;
accepted 11 December 2016.

Abstract

Objective. To evaluate the relationship of pre-diabetes and diabetes mellitus (DM) with arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index (CAVI). **Design and methods.** Cross-sectional study in the framework of a multicenter epidemiological study “Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the Russian Federation” (ESSE-RF) from March to October 2013. The object of the study was a random population sample of the Kemerovo region of males and females aged 25–64 years. Each participant provided written informed consent to the survey. Standard research protocol ESSE-RF extended by further study of peripheral arterial stiffness using VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Japan) with automatic measurement of CAVI. The $CAVI \geq 9,0$ was considered as pathological. Two patients with type 1 DM were excluded from a total sample of 1619 people. The remaining 1617 people were divided into three groups: Group 1 — patients with type 2 DM ($n = 272$), Group 2 — patients with prediabetes — impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance or their combination ($n = 44$), Group 3 — persons without any confirmed carbohydrate metabolism disorder ($n = 1301$). Medical history and laboratory data and indicators of volume sphygmography (VaSera VS-1000) were analyzed in groups depending on the presence of carbohydrate metabolism disorders. **Results.** The type 2 DM was diagnosed in 16,6 % patients, pre-diabetes — in 2,7 %. Patients with DM and prediabetes were comparable for most indicators, but significantly different from patients without carbohydrate metabolism disorders. The prevalence of coronary heart disease,

hypertension, obesity, stroke, kidney disease, dyslipidemia was higher among DM and pre-diabetic patients. The CAVI in patients with pre-diabetes and DM were higher (7,7 and 7,6) than in those without the carbohydrate metabolism disorders (7,2; $p = 0,009$ and $p < 0,001$, respectively). The incidence of pathologic CAVI ($> 9,0$) was higher among patients with DM and prediabetes (15,9% and 16,8%) compared with those with normoglycaemia (9,0%, $p < 0,001$ for trend). The CAVI positively correlated with age ($r = 0,526$, $p < 0,001$), male gender ($r = 0,111$, $p < 0,001$), type 2 DM ($r = 0,128$, $p < 0,001$), prediabetes ($r = 0,071$, $p = 0,002$), total cholesterol ($r = 0,190$, $p < 0,001$), triglycerides ($r = 0,108$, $p < 0,001$), low-density lipoprotein cholesterol ($r = 0,186$, $p < 0,001$), uric acid ($r = 0,085$, $p < 0,001$). The CAVI negatively correlated with the glomerular filtration rate GFR CKD-EPI ($r = -0,461$, $p < 0,001$). The regression analysis showed that CAVI values were associated with the presence of DM (odds ratio (OR) 1,185 with an increase in the CAVI for each unit, 95% confidence interval (CI) 1,100–1,276; $p < 0,001$), and pre-diabetes (OR 1,179, 95% CI 1,008–1,380; $p = 0,044$). **Conclusions.** Prediabetic and DM patients have similar prevalence of cardiovascular risk factors, including increased stiffness of arteries. In a community sample of Western Siberia increase in CAVI was associated with both type 2 DM and prediabetes.

Key words: cardio-ankle vascular index, arterial stiffness, diabetes mellitus, prediabetes, cardiovascular risk factors

For citation: Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Fedorova NV, Bezdenzhnykh AV, Indukaeva EV, Artamonova GV. Cardio-ankle vascular index and its association with type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: the results of the ESSE-RF study. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):571–583. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-571-583.

Введение

Глобальное повышение распространенности сахарного диабета (СД) 2-го типа в течение последних десятилетий ставит перед обществом серьезную социально-экономическую проблему. Кардиоваскулярные проблемы являются наиболее существенными осложнениями, которые заметно влияют на выживание больных СД. Неудивительно, что большое внимание уделяется предотвращению развития СД, основной стратегией является выявление предиабета [1–4], то есть состояния высокого риска развития СД [1]. В развитых странах более, чем у трети взрослого населения диагностирован предиабет [2, 3], при его выявлении рассматривают терапевтические возможности для предотвращения или замедления развития СД [5].

Наличие СД интенсивно способствует ремоделированию сосудов, приводя к повышению жесткости артерий, и провоцирует развитие артериосклероза [6, 7]. Развитие артериосклероза сопровождается повышением жесткости артерий, что отражается в повышении таких показателей, как скорость пульсовой волны (СПВ) [8, 9] и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) [10] у больных СД по сравнению с лицами без СД. Повышение жесткости сосудов, в свою очередь, является неблагоприятным прогностическим признаком, в том числе и у больных с метаболическими нарушениями [11].

Учитывая важность выявления предиабета, интерес исследователей вызывает его взаимосвязь с состоянием сосудистой стенки [12, 13]. В ряде исследований выявлена ассоциация между уровнем глюкозы натощак и повышением жесткости артерий

[14, 15], однако в работе Т. Ando и соавторов (2010) такой взаимосвязи не отмечено [16]. Подобные результаты получены и при использовании уровня гликированного гемоглобина как критерия предиабета [17–19], жесткость артерий в этих работах изучалась с помощью оценки СПВ. В последние годы активно изучается более точный маркер жесткости артериальной стенки — СЛСИ, который не зависит от уровня артериального давления (АД) [11, 13]. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, **целью** которого **была оценка** взаимосвязи предиабета и СД со значениями СЛСИ.

Материалы и методы

Одномоментное исследование проведено в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) с дополнительным изучением СЛСИ в Кемеровской области. Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет Кемеровской области. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013 года. Согласно протоколу исследования, выборка формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений. Приглашение в исследование получили 2 тысячи человек, приняли участие в исследовании 1628 человек (отклик составил 81,4%). В результате была сформирована выборка

из 1619 человек, о которых имелась полная для настоящего исследования информация. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Обследование населения по программе кардиологического скрининга проводили в утренние часы. Все измерения осуществлялись персоналом, владеющим эпидемиологическими методами исследования в кардиологии.

Физическое обследование включало измерение АД, частоты сердечных сокращений, антропометрических показателей; регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 отведениях; а также взятие крови для проведения биохимических лабораторных тестов.

Измерение АД проводилось на правой руке обследуемого автоматическим тонометром в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом около 2–3 минут. В анализ включали среднее значение из двух измерений. За артериальную гипертензию (АГ) принимали уровень АД 140/90 мм рт. ст. и более или АД менее 140/90 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. Измерения роста и массы тела производились с помощью ростомера с точностью до 1 см и напольных электронных медицинских весов с точностью до 100 г; обследуемый находился без обуви и верхней одежды. Ожирение диагностировали при величине индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², который рассчитывался по формуле: масса тела в кг/рост в м² (индекс Кеттле). Окружность талии (ОТ) и окружность бедер: замеры проводили в положении стоя, мерная лента располагалась горизонтально, для ОТ точкой измерения служила середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Висцеральное ожирение определялось при ОТ, равной или превышающей 80 см у женщин и 94 см у мужчин [20]. Регулярно курившими считали лиц, выкуривавших 1 сигарету и более в день.

Взятие крови у обследуемого осуществлялось из вены локтевого сгиба, после 12 часов голодания. Лабораторные методы были строго стандартизованы и выполнены на одинаковом лабораторном оборудовании с использованием одинаковых наборов реактивов в клинических лабораториях. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по уровню креатинина с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

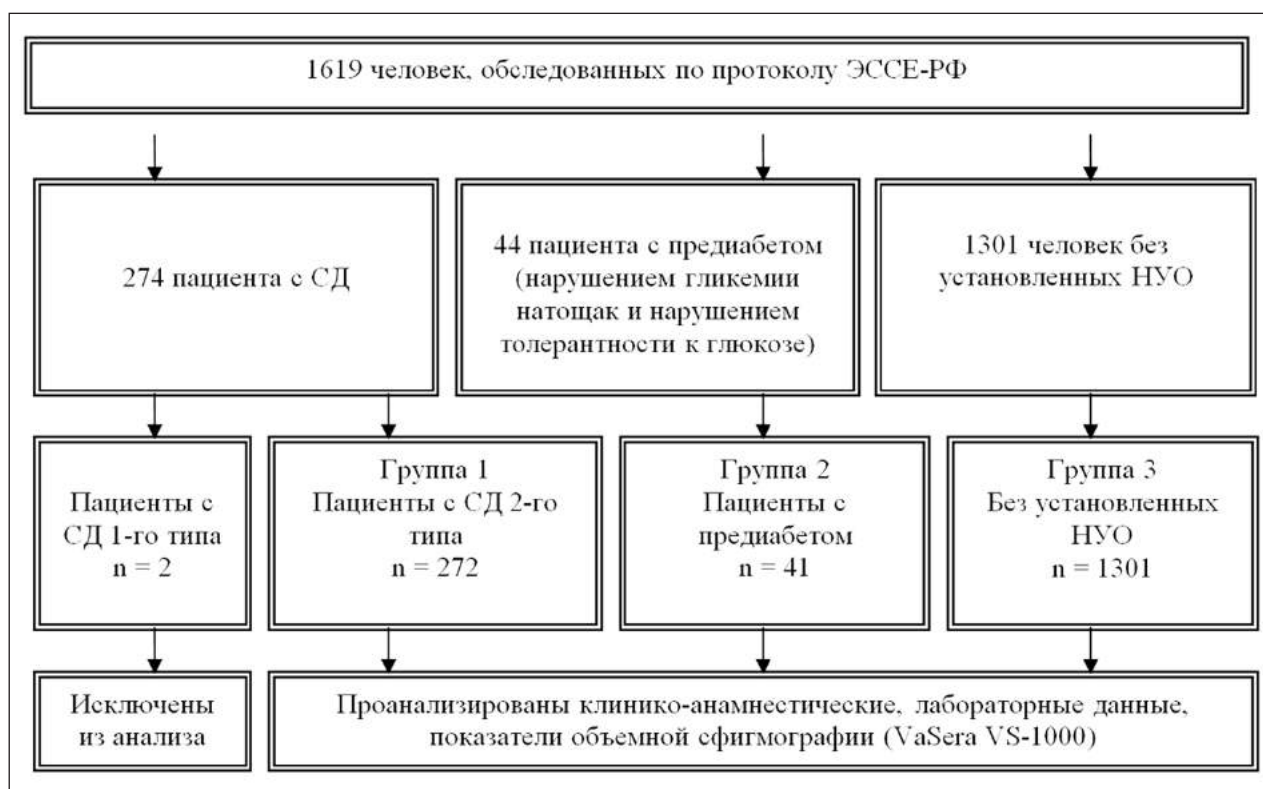
Программа кардиологического скрининга включала опрос по стандартному вопроснику, состоящему из 12 подразделов (модулей): социально-демографические данные респондента; пищевые привычки; физическая активность; курение; употребление алкоголя; здоровье, отношение к здоровью и качество жизни; сон; экономические условия и работа; стресс; тревога и депрессия; данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности, а также заболевания в анамнезе: стенокардия, инфаркт миокарда, АГ, СД и другие.

Стандартный протокол исследования ЭССЕ-РФ расширен дополнительным исследованием жесткости периферических артерий на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с автоматическим определением СЛСИ. Расчет данного показателя осуществляется на основе регистрации плетизмограмм 4 конечностей, ЭКГ, фонокардиограммы, с использованием специального алгоритма для расчетов.

Нарушения углеводного обмена (НУО) определялись в соответствии с диагностическими критериями СД и других нарушений гликемии [21]. Большинство случаев СД 2-го типа и предиабета устанавливалось по данным анамнеза на основании медицинской документации пациента (рис. 1). В случае диагностики впервые установленного НУО использовался анализ глюкозы крови, взятой натощак, значения которого интерпретировались в соответствии с диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения согласно текущим национальным рекомендациям [21]. Под термином «предиабет» понимали нарушение гликемии натощак (НГН), или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), либо их сочетание. В цели и задачи исследования ЭССЕ-РФ не входил активный скрининг НУО, и поэтому при выявлении пограничной гликемии проведение перорального глюкозотолерантного теста не проводилось, что может считаться ограничением данного исследования и несколько занижать реальную распространенность предиабета и СД 2-го типа.

Из описанной выше выборки в 1619 человек были выделены пациенты с НУО: СД 1-го и 2-го типа, НГН, НТГ — всего 318 человек. Из дальнейшего анализа были исключены 2 пациента с СД 1-го типа. Оставшиеся 1617 человек были разделены на три группы: группа 1 — пациенты с СД 2-го типа ($n = 272$, из них 54 пациента (19,8%) с впервые выявленным СД), группа 2 — пациенты с предиабетом — НГН, НТГ или их сочетанием ($n = 44$, из них 13 пациентов (29,5%) с впервые установленным предиабетом), группа 3 — лица без каких-либо подтвержденных НУО ($n = 1301$).

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: ЭССЕ-РФ — многоцентровое эпидемиологическое исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации»; СД — сахарный диабет; НУО — нарушения углеводного обмена.

Проанализированы клиничко-анамнестические данные, антропометрические характеристики, показатели объемной сфигмографии (VaSera VS-1000) в группах в зависимости от наличия НУО.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го процентилей). Для попарного сравнения групп применялся критерий Манна–Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Таким образом, с учетом количества степеней свободы критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно

проводилось выявление возможных взаимосвязей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Уровень критической значимости (p) при проведении регрессионного анализа был принят равным 0,05.

Результаты

При сравнении клиничко-анамнестических характеристик (табл. 1) обращает на себя внимание следующая тенденция: пациенты с СД и предиабетом были сравнимы по большинству показателей, но отличались от пациентов без НУО. Так, у пациентов 1-й и 2-й групп была большая медиана возраста ($p < 0,001$) и стажа курения ($p < 0,05$) в сравнении с группой 3, при этом они не различались между собой. Количество курильщиков было меньшим в обеих группах с НУО в сравнении с группой 3 ($p = 0,005$). Среди пациентов обеих групп с СД и предиабетом была большей распространенность АГ ($p_{2-3} < 0,002$, $p_{1-3} < 0,001$), болезней почек ($p_{2-3} < 0,041$, $p_{1-3} < 0,001$) в сравнении с группой без НУО. У больных СД в анамнезе чаще регистрировались ишемическая болезнь сердца и инсульт в сравнении с группой без НУО ($p < 0,001$), но частота этих заболеваний в группе предиабета была сопоставимой ($p > 0,05$). В 3-й группе наибольшей

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

Показатель	Группа 1 СД n = 272	Группа 2 Предиабет n = 44	Группа 3 Без НУО n = 1301	p для трен- да	p при попарном сравнении групп
Возраст, годы (Me [LQ; UQ])	55,0 (48,0; 59,0)	52,5 (46,5; 59,0)	46,0 (35,0; 55,0)	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,433 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Мужской пол, n (%)	90 (33,1)	23 (52,3)	584 (44,9)	0,002	p ₁₋₂ = 0,014 p ₂₋₃ = 0,333 p ₁₋₃ < 0,001
Табакокурение, n (%)	64 (23,5)	10 (22,7)	419 (32,2)	0,006	p ₁₋₂ = 0,876 p ₂₋₃ = 0,005 p ₁₋₃ = 0,005
Стаж курения, годы (Me [LQ; UQ])	36,5 (25,0; 41,5)	33,0 (24,0; 42,0)	24,0 (16,0; 35,0)	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,621 p ₂₋₃ = 0,007 p ₁₋₃ < 0,001
Образование (полное среднее и выше), n (%)	209 (76,8)	32 (72,7)	1050 (80,7)	0,002	p ₁₋₂ = 0,552 p ₂₋₃ = 0,189 p ₁₋₃ = 0,146
Работающие, n (%)	183 (67,3)	29 (65,9)	998 (76,7)	0,003	p ₁₋₂ = 0,857 p ₂₋₃ = 0,097 p ₁₋₃ = 0,001
Инвалидность по ССЗ, n (%)	20 (7,4)	5 (11,4)	31 (2,4)	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,539 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₃ < 0,001
АГ, n (%)	155 (57,0)	28 (63,6)	519 (39,9)	0,001	p ₁₋₂ = 0,407 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₃ < 0,001
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	47 (17,3)	5 (11,4)	90 (6,9)	0,001	p ₁₋₂ = 0,326 p ₂₋₃ = 0,257 p ₁₋₃ < 0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	20 (1,5)	0 (0)	14 (5,15)	0,002	p ₁₋₂ = 0,123 p ₂₋₃ = 0,407 p ₁₋₃ < 0,001
Болезни почек, n (%)	94 (34,6)	16 (36,4)	300 (23,1)	0,001	p ₁₋₂ = 0,815 p ₂₋₃ = 0,041 p ₁₋₃ < 0,001
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	164 (60,3)	22 (50,0)	378 (29,1)	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,178 p ₂₋₃ = 0,003 p ₁₋₃ < 0,001

Примечание: СД — сахарный диабет; НУО — нарушения углеводного обмена; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОГРАФИИ (VASERA VS-1000) n = 1586

Показатель	Группа 1 СД n = 268	Группа 2 Предиабет n = 44	Группа 3 Без НУО n = 1274	p для тренда	p
ЧСС, уд/мин (Me [LQ; UQ])	76,8 (68,5;83,5)	76,5 (69,8;83,8)	73,0 (67,3;79,5)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,404$ $p_{2-3} = 0,014$ $p_{1-3} < 0,001$
САД — рука, мм рт. ст. (Me [LQ; UQ])	137,75 (125,3; 154,3)	134,75 (127,5; 153,7)	128,5 (117,0; 141,0)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,992$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ДАД — рука, мм рт. ст. (Me [LQ; UQ])	89,8 (82,0; 96,0)	92,5 (81,5; 101,0)	83,5 (75,5; 92,5)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,185$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ЛПИ < 0,9, n (%)	26 (9,7)	4 (9,0)	108 (8,4)	0,765	$p_{1-2} = 0,921$ $p_{2-3} = 0,852$ $p_{1-3} = 0,499$
СЛСИ, Me ([LQ; UQ])	7,5 (6,7; 8,6)	7,7 (6,7; 8,4)	7,2 (6,3; 7,9)	0,007	$p_{1-2} = 0,790$ $p_{2-3} = 0,009$ $p_{1-3} < 0,001$
СЛСИ справа	7,4 (6,5; 8,4)	7,6 (6,5; 8,3)	6,9 (6,2; 7,8)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,856$ $p_{2-3} = 0,031$ $p_{1-3} < 0,001$
СЛСИ слева	7,3 (6,5; 8,3)	7,3 (6,6; 8,1)	6,9 (6,2; 7,7)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,705$ $p_{2-3} = 0,013$ $p_{1-3} < 0,001$
Условно- патологический СЛСИ ≥ 8, n (%)	108 (40,3)	17 (38,6)	297 (23,3)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,834$ $p_{2-3} = 0,018$ $p_{1-3} < 0,001$
Пограничный СЛСИ (8,0–9,0), n (%)	63 (23,5)	10 (22,7)	183 (14,4)	0,001	$p_{1-2} = 0,909$ $p_{2-3} = 0,123$ $p_{1-3} < 0,001$
Патологический СЛСИ ≥ 9,0, n (%)	45 (16,8)	7 (15,9)	114 (9,0)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,884$ $p_{2-3} = 0,115$ $p_{1-3} < 0,001$

Примечание: СД — сахарный диабет; НУО — нарушения углеводного обмена; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

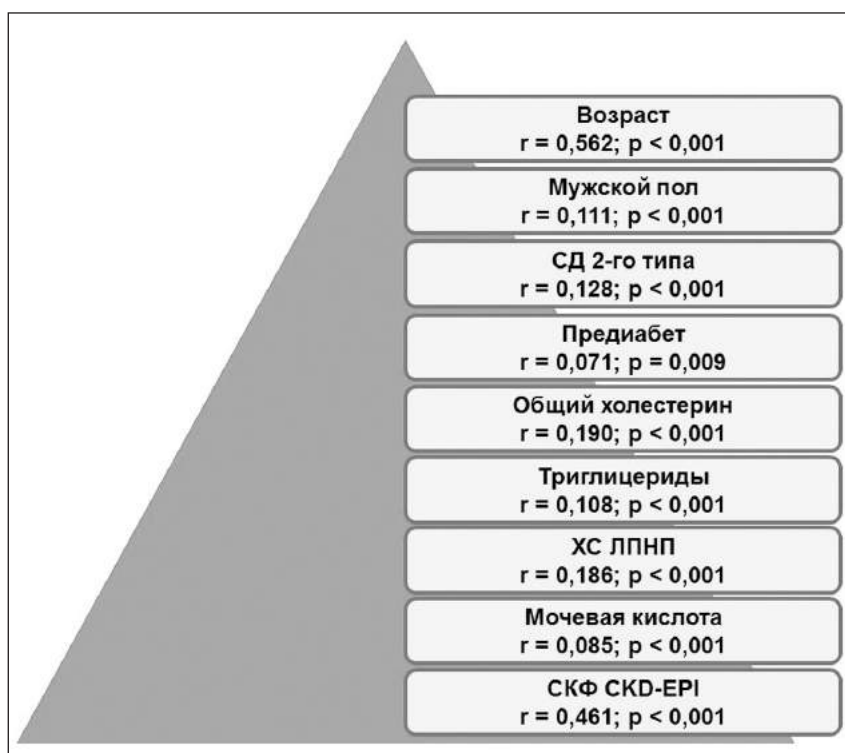
была доля работающих ($p = 0,001$ в сравнении с группой 1). Ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) диагностировано у 60,3% пациентов с СД 2-го типа ($p = 0,003$ в сравнении с 3-й группой), у 50% пациентов с НГН/НТГ ($p < 0,001$ в сравнении с группой 3) и у 29,1% пациентов без НУО.

Анализ показателей объемной сфигмографии подтвердил сходство характеристик пациентов с СД 2-го типа и предиабетом со значимым отличием их от пациентов без НУО. Обследование

на VaSera VS-1000 с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и СЛСИ проведено у 1586 человек (табл. 2).

Медиана частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах 1 и 2 не различалась, в то же время она была значимо выше, чем в группе 3. Медианы систолического и диастолического АД также были выше в обеих группах с НУО ($p < 0,001$ во всех случаях в сравнении с группой без НУО). В то же время не наблюдалось различий между тремя группами

Рисунок 2. Корреляция сердечно-сосудистого индекса с лабораторными показателями и нарушениями углеводного обмена (n = 1617)



Примечание: СД — сахарный диабет; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ СКD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI.

по медиане ЛПИ и количеству лиц с патологическим его значением. Патологический ЛПИ ($< 0,9$), который является маркером атеросклероза артерий нижних конечностей, определялся у 9,7% пациентов с СД 2-го типа, у 9,0% пациентов с предиабетом и у 8,4% лиц без НУО ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 2).

Медиана СЛСИ была выше в группах 1 и 2 ($p = 0,009$ и $p < 0,001$ соответственно в сравнении с группой 3). СЛСИ ≥ 8 встречался у 40,3% больных СД ($p < 0,001$ в сравнении с группой 3), 38,6% пациентов с предиабетом ($p = 0,009$ в сравнении с группой 3) и у 23,3% обследованных без НУО. Патологический СЛСИ ($\geq 9,0$) выявлен у 16,8% пациентов с СД 2-го типа, у 15,9% лиц с предиабетом и у 9,0% лиц без НУО ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 3) (табл. 2).

Анализ показателей липидного профиля не противоречил полученным ранее закономерностям: у пациентов с предиабетом и СД выявлены более высокие показатели общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сравнении с лицами без НУО, при этом они не различались между собой (табл. 3). Группы предиабета и СД были сопоставимы по медианам мочевой кислоты, а у пациентов без НУО (группа 3) отмечался значимо более низкий ее уровень, чем в группе 1 и 2 (табл. 3).

СКФ, рассчитанная по формуле СКD-EPI, была наивысшей в группе 3 в сравнении с обеими группами с НУО. В группах СД и предиабета она была сравнимой и значимо более низкой в сравнении с группой без НУО (табл. 3). Описанная тенденция не была отмечена для уровня креатинина, что подтверждает его низкую чувствительность в сравнении с расчетными формулами СКФ в отношении отражения фильтрационной функции почек.

По результатам корреляционного анализа, проведенного в общей выборке (рис. 2), СЛСИ положительно коррелировал с возрастом ($p < 0,001$), мужским полом ($p < 0,001$), наличием СД 2-го типа ($p < 0,001$), предиабета ($p = 0,002$). Выявлена взаимосвязь СЛСИ с показателями липидного спектра: он положительно коррелировал с уровнем общего холестерина ($r = 0,190, p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p < 0,001$). Возрастание СЛСИ было ассоциировано с повышением уровня мочевой кислоты ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание возрастание СЛСИ при ухудшении фильтрационной функции почек, о чем свидетельствует обратная корреляция с СКФ СКD-EPI ($p < 0,001$) (рис. 2).

Проведение регрессионного анализа выявило факторы, ассоциированные с наличием СД 2-го типа и предиабета (табл. 4).

Таблица 3

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ В ГРУППАХ

Показатель	Группа 1 СД n = 272	Группа 2 Предиабет n = 44	Группа 3 Без НУО n = 1301	р для тренда	р
Общий холестерин, ммоль/л [Ме (LQ; UQ)]	5,4 (4,7; 6,2)	5,7 (5,1; 6,6)	5,1 (4,3; 5,8)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,113$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{1-3} < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л [Ме (LQ; UQ)]	3,7 (3,0; 4,2)	3,7 (3,2; 4,6)	3,4 (2,7; 4,1)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,233$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л [Ме (LQ; UQ)]	1,6 (1,3; 1,9)	1,6 (1,4; 1,9)	1,7 (1,4; 2,0)	0,002	$p_{1-2} = 0,402$ $p_{2-3} = 0,402$ $p_{1-3} < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л [Ме (LQ; UQ)]	1,6 (0,9; 1,9)	1,6 (1,1; 2,1)	1,2 (0,7; 1,5)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,096$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Креатинин, мкмоль/л [Ме (LQ; UQ)]	69,4 (63,5; 76,9)	73,45 (69,55; 82,1)	69,5 (63,3; 77,2)	0,003	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,958$
Глюкоза, ммоль/л [Ме (LQ; UQ)]	6,5 (5,0; 7,0)	6,3 (6,1; 6,5)	4,8 (4,4; 5,2)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Мочевая кислота, ммоль/л [Ме (LQ; UQ)]	0,3 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,4)	0,3 (0,2; 0,35)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,134$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	88,8 (80,3; 100,1)	96,6 (91,9; 102,8)	103,0 (96,1; 111,2)	< 0,001	$p_{1-2} = 0,797$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$

Примечание: СД — сахарный диабет; НУО — нарушения углеводного обмена; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СКФ СКD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI.

Так, возраст и наличие АГ были связаны как с СД 2-го типа ($p < 0,001$ в обоих случаях), так и с предиабетом ($p = 0,005$ и $p < 0,001$ для возраста и АГ соответственно), в то время как женский пол и наличие ишемической болезни сердца повышали вероятность выявления СД 2-го типа ($p < 0,001$ в обоих случаях), но не предиабета ($p = 0,334$ и $p = 0,141$ для пола и ишемической болезни сердца соответственно).

При возрастании ЧСС, систолического и диастолического АД повышалась вероятность выявления как СД, так и предиабета (табл. 4). Патологический ЛПИ ($< 0,9$) не был ассоциирован ни с СД ($p = 0,489$), ни с предиабетом ($p = 0,853$). Повышение СЛСИ на каждую единицу было ассоциировано как с СД ($p < 0,001$), так и с предиабетом ($p = 0,044$). При значении СЛСИ $\geq 9,0$ почти в 2 раза возрастала

вероятность выявления СД 2-го типа (отношение шансов (ОШ) 1,996; $p < 0,001$), но не предиабета (ОШ 1,925; $p = 0,149$). В то время как при понижении порога индексации СЛСИ ($\geq 8,0$) его патологическое значение было ассоциировано более чем с двукратным увеличением вероятности выявления и СД 2-го типа (ОШ 2,159; $p < 0,001$), и предиабета (ОШ 2,336; $p = 0,026$).

Повышение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов на каждый ммоль/л было ассоциировано со значимым возрастанием вероятности выявления СД и предиабета ($p < 0,001$ во всех случаях). Снижение ХС ЛПВП на каждую единицу измерения значимо повышало вероятность наличия СД 2-го типа (ОШ 1,720, $p < 0,001$), но не предиабета ($p = 0,361$). Повышение уровня мочевой кислоты было ассоциировано с повышением вероятности СД

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
И ПРЕДИАБЕТОМ ПО РЕЗУЛЬТАТУ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА
(n = 1617)**

Показатель	Факторы, ассоциированные с СД 2-го типа		Факторы, ассоциированные с предиабетом	
	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	P
Возраст	1,073 (1,058–1,088)	< 0,001	1,222 (1,054–1,416)	0,005
Женский пол	1,663 (1,264–2,188)	< 0,001	0,743 (0,407–1,358)	0,334
Ишемическая болезнь сердца	2,748 (1,884–4,009)	< 0,001	1,597 (0,879–2,902)	0,141
АГ	2,220 (1,696–2,906)	< 0,001	2,431 (1,692–3,494)	< 0,001
ЧСС (при повышении на 1 уд/мин)	1,025 (1,013–1,037)	< 0,001	1,034 (1,015–1,053)	< 0,001
САД — рука (при повышении на каждые 5 мм рт. ст.)	1,159 (1,122–1,198)	< 0,001	1,490 (1,081–1,221)	< 0,001
ДАД — рука (при повышении на каждые 5 мм рт. ст.)	1,205 (1,143–1,269)	< 0,001	1,193 (1,076–1,322)	0,001
ЛПИ < 0,9	1,173 (0,750–1,837)	0,489	1,104 (0,387–3,148)	0,853
СЛСИ ≥ 8	2,159 (1,639–2,840)	< 0,001	2,336 (1,113–3,861)	0,026
СЛСИ ≥ 9	1,996 (1,377–2,893)	< 0,001	1,925 (0,838–4,420)	0,149
СЛСИ max (при повышении на каждую индексную единицу)	1,185 (1,100–1,276)	< 0,001	1,179 (1,008–1,380)	0,044
Общий холестерин (при повышении на каждый ммоль/л)	1,260 (1,127–1,409)	< 0,001	1,502 (1,196–1,886)	< 0,001
ХС ЛПНП (при повышении на каждый ммоль/л)	1,720 (1,480–2,000)	< 0,001	1,274 (1,123–1,446)	0,002
ХС ЛПВП (при снижении на каждый ммоль/л)	1,700 (1,256–2,309)	< 0,001	1,377 (0,353–1,497)	0,361
Триглицериды (при повышении на каждый ммоль/л)	1,720 (1,480–2,000)	< 0,001	1,503 (1,150–1,960)	< 0,001
Мочевая кислота (при повышении на каждый ммоль/л)	2,892 (1,024–7,564)	< 0,001	21,710 (12,987–123,8)	< 0,001
СКФ СКD-EPI (при снижении на каждые 5 мл/мин/1,73 м ²)	1,417 (1,311–1,522)	< 0,001	1,397 (1,296–1,503)	< 0,001

Примечание: СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПИ — лодыечно-плечевой индекс; СЛСИ — сердечно-лодыжный сосудистый индекс; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СКФ СКD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI.

почти в 3 раза (ОШ 2,890, $p < 0,001$) и предиабета более чем в 20 раз (ОШ 21,710, $p < 0,001$).

Снижение СКФ СКД-ЕРІ на каждые 5 мл/мин/1,73 м² было ассоциировано со значимым повышением вероятности как СД, так и предиабета (ОШ 1,417 и 1,397 соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях).

Обсуждение

В настоящем эпидемиологическом исследовании на неорганизованной популяции показано, что значения СЛСИ у пациентов с предиабетом выше, чем у лиц без НУО, и сопоставимы со значениями СЛСИ у больных СД. При корреляционном анализе выявлена слабая, но статистически значимая связь значений СЛСИ с наличием СД и предиабета.

В проведенном ранее исследовании у лиц с повышением уровня глюкозы натощак [14], даже в пределах нормальных значений, уже была показана повышенная СПВ. J. K. Paik и соавторы (2013) выявили, что СПВ была выше в группе с повышением уровня глюкозы натощак по сравнению с лицами с нормогликемией, в том числе после корректировки по другим переменным [15]. При обследовании 1274 лиц в возрасте старше 50 лет из Guangzhou Biobank Cohort Study было показано, что повышение СПВ отмечалось как у лиц с повышением уровня глюкозы натощак, так и при нарушении толерантности к глюкозе по результатам нагрузочного теста [22]. Кроме того, выявлена ассоциация между повышением уровня HbA1c (5,7–6,4%) и повышенной жесткостью артериальной стенки [19]. У лиц с высокими значениями HbA1c (5,7–6,4%) была выше СПВ после корректировки по полу, возрасту и ИМТ по сравнению с лицами с нормогликемией [19]. В то же время в ряде других исследований такая корректировка нивелировала влияние повышенного уровня гликированного гемоглобина на СПВ, такая ассоциация становилась статистически незначимой [12], а у пожилых лиц вообще отсутствовала [23]. Возможно, дело здесь в способе оценки жесткости артериальной стенки. Во всяком случае, использование другого, более нового показателя — СЛСИ — позволило в ряде исследований получить более убедительные данные. Так, при обследовании организованной выборки лиц в Японии старше 40 лет наличие предиабета было ассоциировано с более высокими значениями СЛСИ, как у мужчин (ОШ 1,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,48), так и у женщин (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,01–1,28); хотя эти связи были менее выраженными, чем при СД (соответственно ОШ 2,41; 95% ДИ 1,97–2,95 и ОШ 2,52; 95% ДИ 1,94–3,28) [13]. Результаты нашего исследования вполне

согласуются с этими данными, только различия в жесткости артерий между больными СД и лицами с предиабетом были менее выраженными.

Какое значение имеют полученные нами результаты? Во-первых, показано, что уже при наличии предиабета развивается неблагоприятное ремоделирование сосудистой стенки, характеризующееся повышением ее жесткости и отражающее наличие артериосклероза на этой стадии НУО. Это подчеркивает необходимость активного выявления предиабета в популяции, а при его наличии — оценки жесткости артериальной стенки. Во-вторых, изучение СЛСИ в динамике у лиц с предиабетом позволит оценить эффективность мероприятий по профилактике СД, которые состоят в модификации образа жизни, приеме метформина [21, 24–26]. Поскольку изменение образа жизни благоприятно влияет на жесткость артерий, приводя к снижению СЛСИ [27, 28], то его отслеживание целесообразно у такой категории больных наряду с мониторингом показателей углеводного обмена [29]. В-третьих, немаловажно, что данные предыдущих исследований с СЛСИ, полученных преимущественно на азиатской популяции (прежде всего в Японии), подтверждены в российской популяции, отличной по многим параметрам от зарубежных.

Ограничением настоящего исследования является то, что в нем не проводилось активного выявления предиабета с помощью теста толерантности к глюкозе либо с определением уровня гликированного гемоглобина. Это могло оказать влияние на полученные результаты относительно связи предиабета и СЛСИ. При оценке СПВ были отмечены различия в жесткости артерий между группами лиц с предиабетом, выявленным разными способами, — по уровню глюкозы натощак или уровню гликированного гемоглобина [12]. Однако при оценке СЛСИ в недавнем исследовании 2016 года убедительно выявлена взаимосвязь повышенной жесткости артерий с предиабетом, который оценивался по обоим этим критериям [13]. Другим ограничением исследования является его кросс-табулярный характер, мы не оценивали изменение СЛСИ на фоне изменений гликемического статуса. По-видимому, это задача уже будущих исследований.

Заключение

В настоящем эпидемиологическом исследовании СД 2-го типа выявлен у 16,6% обследованных, предиабет — в 2,7% случаев. Значения СЛСИ у пациентов с предиабетом и СД были выше (7,7 и 7,6), чем у лиц без НУО (7,2; $p = 0,009$ и $p < 0,001$). Частота выявления патологического СЛСИ ($> 9,0$) также была выше среди пациентов с предиабетом и СД

(15,9% и 16,8%) по сравнению с лицами с нормогликемией (9,0%). Значения СЛСИ коррелировали с наличием СД и предиабета. При однофакторном анализе значения СЛСИ были ассоциированы с наличием как СД (ОШ 1,185; $p < 0,001$), так и предиабета (ОШ 1,179; $p = 0,044$), при этом с предиабетом были связаны даже условно-патологические значения СЛСИ (≥ 8). Таким образом, наличие предиабета уже проявляется признаками ремоделирования артериальной стенки с повышением ее жесткости, у таких лиц целесообразна дополнительная оценка СЛСИ для мониторингирования эффекта от профилактических и лечебных воздействий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of revisions. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1): 4–5. doi: 10.2337/dc16-S003.
- Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS et al. Secular changes in U.S. prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999–2010. *Diabetes Care* 2013;36(8):2286–93.
- Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Baker R, Zayas CE, Harle CA. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4(6): e005002.
- Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162(11):765–76.
- Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014;37(4):922–33.
- Hata J, Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia. *Circ J* 2013;77(8):1923–32.
- Dobsak P, Soska V, Sochor O, Jarkovsky J, Novakova M, Homolka M et al. Increased cardio-ankle vascular index in hyperlipidemic patients without diabetes or hypertension. *J Atheroscler Thromb* 2015;22(3):272–83. doi: 10.5551/jat.24851.
- Bagherzadeh A, Nejati-Afkham A, Tajallizade-Khoob Y, Shafiee A, Sharifi F, Esfahani MA et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):55. doi: 10.1186/2251-6581-12-55.
- Liu YP, Li Y, Richart T, Zhu Y, Thijs L, Jin Y et al. Determinants of arterial properties in Chinese type-2 diabetic patients compared with population-based controls. *Acta Cardiol* 2011;66(5):619–26.
- Tian G, Wei W, Zhang W, Zhang L, You H, Liu W et al. Increasing age associated with elevated cardio-ankle vascular index scores in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2013;41(2):435–44. doi: 10.1177/0300060513477290.
- Sato Y, Nagayama D, Saiki A, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(5):596–605. doi: 10.5551/jat.31385.
- Shen L, Zhang YG, Liu M, Qiang DC, Sun XL, Liu L et al. Increased arterial stiffness in subjects with pre-diabetes among middle aged population in Beijing, China. *Biomed Environ Sci* 2013;26(9):717–25. doi: 10.3967/0895-3988.2013.09.002.
- Namekata T, Shirai K, Tanabe N, Miyanishi K, Nakata M, Suzuki K et al. Estimating the extent of subclinical arteriosclerosis of persons with prediabetes and diabetes mellitus among Japanese urban workers and their families: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:52. doi: 10.1186/s12872-016-0230-6.
- Shin JY, Lee HR, Lee DC. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:30.
- Paik JK, Kim M, Kwak JH, Lee EK, Lee SH, Lee JH et al. Increased arterial stiffness in subjects with impaired fasting glucose. *J Diabetes Complications* 2013;27(3):224–8.
- Ando T, Okada S, Nijima Y, Hashimoto K, Shimizu H, Tsuchiya T et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is a risk factor for early-stage atherosclerosis. *Diabet Med* 2010;27(12):1430–5.
- Yokoyama H, Kuramitsu M, Kanno S, Tada J, Yokota Y, Kamikawa F. Relationship between metabolic syndrome components and vascular properties in Japanese type 2 diabetic patients without cardiovascular disease or nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2):200–6.
- Choi SW, Shin MH, Yun WJ, Kim HY, Lee YH, Kweon SS et al. Association between hemoglobin A1c, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial disease in Korean type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2011;25(1):7–13.
- Liang J, Zhou N, Teng F, Zou C, Xue Y, Yang M et al. Hemoglobin A1c levels and aortic arterial stiffness: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *PLoS One* 2012;7(8):e38485.
- Российское кардиологическое общество. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4:5–52. [The Russian Society of Cardiology. Russian recommendations “Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis”. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias* 2012;4:5–52. In Russian].
- Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 6-й выпуск / под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В. М.: ФГБУ «Эндокринологический научный центр». 2013;120 с. [The Russian Association of endocrinologists. Clinical guidelines “Algorithms specialized medical care to patients with diabetes” 6th edition / ed. by Dedov AI, Shestakova MV. Moscow: FGBU Endocrinology Research Center. 2013. 120 s. In Russian].
- Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Cheng KK, Yue XJ, Lin JM et al. Impact of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on arterial stiffness in an older Chinese population: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Metabolism* 2010;59(3):367–72.
- Zieman SJ, Kaminen A, Ix JH, Barzilay J, Djoussé L, Kizer JR et al. Hemoglobin A1c and arterial and ventricular stiffness in older adults. *PLoS One* 2012;7(10): e47941.
- Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379(9833):2243–2251.

25. Stefan N, Staiger H, Wagner R, Machann J, Schick F, Häring HU et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia*. 2015;58(12):2877–2884.

26. Marrero DG, Palmer KN, Phillips EO, Miller-Kovach K, Foster GD, Saha CK. Comparison of commercial and self-initiated weight loss programs in people with prediabetes: a randomized control trial. *Am J Public Health*. 2016;106(5):949–56. doi: 10.2105/AJPH.2015.303035.

27. Shirai K, Saiki A, Nagayama D, Tatsuno I, Shimizu K, Takahashi M. the role of monitoring arterial stiffness with cardio-ankle vascular index in the control of lifestyle-related diseases. *Pulse (Basel)*. 2015;3(2):118–33. doi: 10.1159/000431235.

28. Shimizu K, Yamamoto T, Shirai K. Arterial stiffness, as monitored by cardio-ankle vascular index, is affected by obstructive sleep apnea, blood glucose control, and body weight — a case with 8 years follow up. *Int Med Case Rep J*. 2016;9:231–5. doi: 10.2147/IMCRJ.S113377.

29. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Baker R. prediabetes diagnosis and treatment in primary care. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):283–5. doi: 10.3122/jabfm.2016.02.150252.

Информация об авторах

Сумин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КИССЗ;

Безденежных Наталья Александровна — научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КИССЗ;

Федорова Наталья Васильевна — научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КИССЗ;

Безденежных Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КИССЗ;

Индукеева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КИССЗ;

Артамонова Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ НИИ КИССЗ.

Author information

Alexei N. Sumin, MD, PhD, DSc, Chief, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Natalia A. Bezdenezhnykh, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Circulation pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Natalia V. Fedorova, MD, Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Andrey V. Bezdenezhnykh, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Reconstructive Surgery of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Elena V. Indukaeva, MD, PhD, Researcher, Department of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Galina V. Artamonova, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Research, Chief, Department of Medical Care Optimization in Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 613.84-036.22:616.12-008.331.1-053.4

Некоторые эпидемиологические аспекты курения школьников — одного из факторов риска артериальной гипертензии (восемнадцатилетняя динамика)

Е. И. Гакова, Е. В. Акимова, В. А. Кузнецов

Филиал научно-исследовательского института кардиологии
«Тюменский кардиологический центр», Тюмень, Россия

Контактная информация:

Гакова Екатерина Ивановна,
Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»,
ул. Мельникайте, д. 111, г. Тюмень,
Россия, 625026.
Тел.: +7(3452)40–97–15.
Факс: +7(3452)20–53–49.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru

*Статья поступила в редакцию
24.12.15 и принята к печати 12.08.16.*

Резюме

Цель исследования — оценка эпидемиологической ситуации в отношении курения как одного из факторов риска артериальной гипертензии (18-летняя динамика в популяции тюменских школьников) для разработки основных направлений профилактического вмешательства. **Материалы и методы.** Проведено два одномоментных эпидемиологических исследования популяции школьников общеобразовательных школ города Тюмени, выбранных по методу случайных чисел с периодом 18 лет: первый — в 1986–1987 гг. (в рамках кооперативной программы), обследовано 3704 школьника (1836 мальчиков и 1866 девочек) 7–15 лет с откликом 93%, второй — в 2005–2006 гг., обследовано 2640 школьников (1308 мальчиков и 1332 девочки) 7–17 лет с откликом 87,7%, с применением аналогичных методов, оценкой артериального давления (АД). Отношение к курению оценивалось методом анонимного анкетирования. **Результаты.** Распространенность курения в популяции тюменских мальчиков 7–17 лет составила 7,6%, в популяции девочек — 3,1%, пробовали курить 30,5% мальчиков и 21,2% девочек. Отмечено увеличение распространенности курения среди школьников с возрастом: к 17 годам курит каждый 5-й мальчик и каждая 10-я девочка. Среди мальчиков чаще отмечалась положительная установка на курение и неуверенность в отношении курения в дальнейшем, чем среди девочек. Также отмечена высокая распространенность пассивного курения среди детей. При изучении динамики отношения к табакокурению в популяции школьников было установлено, что современные дети проявляли интерес к курению в более раннем возрасте, отмечена высокая распространенность курения среди мальчиков и значительно возросла распространенность курения среди девочек 2-го скрининга ($p < 0,05$). Установлена связь курения, как пассивного, так и активного, с уровнем АД у мальчиков и девочек. **Заключение.** Данное исследование позволило установить эпидемиологическую ситуацию и мозаичную динамику в отношении распространенности курения в популяции школьников города Тюмени, которая требует незамедлительной разработки и внедрения эффективных мер по профилактике курения.

Ключевые слова: активное курение, пассивное курение, школьники, эпидемиологическое исследование

Для цитирования: Гакова Е. И., Акимова Е. В., Кузнецов В. А. Некоторые эпидемиологические аспекты курения школьников (восемнадцатилетняя динамика) — одного из факторов риска артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):584–593. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-584-593.

Epidemiology aspects of smoking among pupils (18 years of dynamics)

E. I. Gakova, E. V. Akimova, V. A. Kuznetsov

Branch of the Research and Clinical Institution,
Tyumen Cardiology Centre, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Ekaterina I. Gakova,
Tyumen Cardiology Centre
111 Mel'nikayte street, Tyumen,
625026 Russia.
Phone: +7(3452)40–97–15.
Fax: +7(3452)20–53–49.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru

Received 24 December 2015;
accepted 12 August 2016.

Abstract

Objective. To estimate the epidemiology of smoking as one of the risk factors of arterial hypertension during 18 years among Tyumen pupils in order to develop preventive measures. **Design and methods.** Two cross-sectional epidemiology studies among Tyumen pupils were performed. The pupils were randomly selected. The first selection was performed in 1986–1987 (within the cooperative program); 3704 pupils aged 7–15 (1836 boys and 1866 girls) were examined (93 % response). The second selection was performed in 2005–2006 by the same method and estimation of blood pressure (BP): 2640 pupils (1308 boys and 1332 girls) aged 7–17 were enrolled (response 87,7 %). Attitude to smoking was estimated by anonymous questionnaire. **Results.** Incidence of smoking among Tyumen boys aged 7–17 is 7,6 %, among Tyumen girls — 3,1 %; 30,5 % boys and 21,2 % girls have tried smoking. Incidence of smoking in pupils grows in older groups. Thus, every 5th boy and every 10th girl smoke by 17 years old. Boys have more positive attitude to smoking and more uncertainty of smoking in future than girls. Also, passive smoking among children is frequent. Modern children show interest to smoking in the early age. Boys frequently smoke. The second survey showed significant growth of smoking rates among girls ($p < 0,05$). An association between active and passive smoking and BP among boys and girls was found. **Conclusions.** We determined epidemiology status and dynamics of smoking incidence in Tyumen pupils. High rate of smoking among pupils requires immediate implementation of efficient preventive measures.

Key words: active smoking, passive smoking, pupils, epidemiological study

For citation: Gakova EI, Akimova EV, Kuznetsov VA. Epidemiology aspects of smoking among pupils (18 years of dynamics). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):584–593. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-584-593.

Введение

Курение признано одним из самых широко распространенных факторов риска хронических инфекционных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистой системы [1–4]. По результатам многих исследований установлено увеличение риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний под влиянием курения [4–6]. Также известно, что пассивное курение на организм некурящего человека оказывает такое же отрицательное влияние, как и активное [4, 6–8]. Несмотря на это, в России распространенность курения среди взрослого населения одна из самых высоких в мире: курят около 60 % мужчин и 15 % женщин [5, 7, 9]. В последние годы, благодаря целенаправленной профилактической работе по борьбе с курением, повсеместно наметилась некоторая тенденция к стабилизации и даже к небольшому снижению табакокурения среди подростков-мальчиков, но продолжается заметный рост распространенности курения среди девочек [8, 10–13].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в 131 стране, распространенность курения во всем мире среди подростков сохраняется на высоком уровне, как в Европе, так и в Америке [14].

Отмечаются колебания распространенности табакокурения среди подростков и в различных регионах России [8, 10, 11, 13, 15]. Так, наиболее высокая распространенность курения, по данным российских исследователей, встречается среди подростков Казани (44,7 %), Воронежа (36 %), Москвы (27,5–60 %) [8, 11, 13]. Поэтому довольно остро встает проблема изучения ситуации и борьбы с детским и подростковым курением как на региональном уровне, так и в масштабах всей страны.

Целью данного исследования явилась оценка эпидемиологической ситуации в отношении курения как одного из факторов риска артериальной гипертензии (АГ) (18-летняя динамика в популяции тюменских школьников) для разработки основных направлений профилактического вмешательства.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена в рамках плановой программы: «Изучение распространенности артериальной гипертензии и ее основных факторов риска, 18-летние тренды для разработки профилактических мероприятий среди детей школьного возраста города Тюмени». Проведено два одномоментных эпидемиологических исследования популяции школьников общеобразовательных школ одного из округов города Тюмени, выбран-

ных по методу случайных чисел с периодом 18 лет. Первый скрининг проведен в 1986–1987 годах (в рамках программы «Всесоюзного эпидемиологического исследования факторов риска ишемической болезни сердца среди детей и подростков»), где обследовано 3704 школьника (1836 мальчиков и 1866 девочек) 7–15 лет с откликом 93 %; второй скрининг проведен в 2004–2005 годах — обследовано 2640 школьников (1308 мальчиков и 1332 девочки) 7–17 лет с откликом на обследование 87,7 %. Школьники были распределены в группы по возрасту и полу; возраст детей определялся по числу полных лет на момент обследования. Отношение к курению выявлялось методом анонимного анкетирования по стандартным аналогичным анкетам 1-го и 2-го скрининга в каждой возрастно-половой группе. Выделены группы некурящих, курящих школьников (выкуривающих 1 сигарету и более в неделю), и пассивно курящих (курит дома один из родителей). Измерение АД проводилось откалиброванным обычным ртутным сфигмоманометром (“Riester”, Германия) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по измерению артериального давления (АД) (1959). В анализ включали среднее значение из 3 измерений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) с применением критериев повышенного АД: для детей 7–11 лет — > 120/70 мм рт. ст., 12–14 лет — > 130/80 мм рт. ст., 15–17 лет — > 135/85 мм рт. ст.

Исследование проводилось сформированной бригадой из 3 врачей, которые прошли полный курс обучения по единой стандартной методике ВКНЦ АМН СССР и имели сертификаты.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации Statistica 6.0 и электронных таблиц Microsoft Excel. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Проводился статистический анализ простых связей между переменными в подгруппах данных (корреляционный анализ); однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с вычислением параметрических критериев (t — Стьюдента, F — Фишера, χ^2 — Пирсона, V — Крамера).

Проведен сравнительный анализ полученных результатов исследования школьников города Тюмени 1-го и 2-го скрининга.

Обязательным условием для участия в программе расширенного скрининга являлось подтвержденное письменно добровольное информированное согласие детей и их законных представителей. Одобрение Этического комитета получено.

Результаты

По данным второго скрининга в популяции тюменских мальчиков 7–17 лет распространенность курения составила 7,6%, в популяции девочек — 3,1%, пробовали курить 30,5% мальчиков и 21,2% девочек. У 53,1% девочек и около 52% мальчиков дома курят родители. Положительная установка на курение в будущем отмечена у 3,7% мальчиков и 1,1% девочек, выразили сомнение по поводу курения в дальнейшем 22% мальчиков и 13,8% девочек.

Как видно из таблиц 1 и 2, мальчики начинали проявлять интерес к курению в более раннем возрасте, чем девочки. Так, уже в младшем школьном возрасте (7–10 лет) пробовали курить от 3 до 7% мальчиков, более 1% мальчиков активно курили. Девочки, пробовавшие курить, наблюдались также с младшего школьного возраста, но приобщение

к активному курению у них выявлено позже — с 13 лет.

Средний возраст наиболее интенсивного приобщения к курению у мальчиков составил 12,4 года, у девочек — 15,1 года.

Положительную установку на курение в будущем отмечали от 1 до 5,4%, высказывали сомнение по поводу курения в дальнейшем от 9,5 до 23,5% мальчиков младших классов.

Наблюдалось статистически значимое увеличение процента активно курящих школьников с возрастом. Так, среди девочек 13 лет активно курящие составили 3,3%, а в 17 лет — 10,0%. Особенно высокая распространенность курения отмечалась среди мальчиков 14–17 лет — от 13,0% до 23,7%. Пропорционально возрасту увеличивалось и количество мальчиков, пробовавших курить: с 30% в 11 лет до 65,8% в 17 лет. Положительную установку

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КУРЕНИЯ СРЕДИ МАЛЬЧИКОВ 7–17 ЛЕТ ГОРОДА ТЮМЕНИ (1-й, 2-й СКРИНИНГИ)

Возраст (годы)	Скрининг	Кол-во обследованных (n)	Отношение к курению (%)				
			Курит активно	Пробовал курить	Будет курить		Пассивное курение
					Да, будет	Не знаю	
7	2	85	1,2	7,0	2,4	9,5	57,0*
	1	128	0	3,1	1,6	5,5	*46,1
8	2	102	2,0	6,9	1,0	11,9	64,4*
	1	172	0	0,6	0	6,7	*18,1
9	2	111	1,0	2,7	5,4	21,6*	64,0*
	1	196	0	0	0	*6,0	*10,5
10	2	114	0	7,0	3,5	23,5*	47,8**
	1	195	0	2,1	0	*1,0	**14,1
11	2	113	3,6	30,6	3,6	25,2*	53,2*
	1	270	6,3	25,2	0	*15,9	*31,9
12	2	138	2,9*	16,1*	3,6	19,7*	51,8*
	1	206	*8,3	*9,7	0,5	*3,9	*18,4
13	2	155	3,9*	31,4*	2,0	20,3*	56,9*
	1	213	*10,4	*7,5	0,9	*5,2	*19,4
14	2	175	13,0*	51,5	3,6	29,6	47,3*
	1	392	*15,4	56,7	2,1	23,8	*28,4
15	2	168	13,6*	52,4	4,1	29,4	44,1*
	1	100	*18,7	56,2	2,0	25,0	*32,7
Всего (7–15)	2	1163	5,4*	26,5*	3,4*	22,2*	53,0*
	1	1872	*7,2	*20,8	*0,7	*10,3	*25,8
16		107	19,0	64,6	3,8	25,3	48,1
17		40	23,7	65,8	7,9	26,3	36,8
Всего (7–17)		1308	7,6	30,5	3,7	22,0	52,1

Примечание: 1 — 1-й скрининг; 2 — 2-й скрининг; * — значимость различий между показателями 1-го и 2-го скрининга: $p < 0,05$.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КУРЕНИЯ СРЕДИ ДЕВОЧЕК 7–17 ЛЕТ ГОРОДА ТЮМЕНИ
(1-й, 2-й СКРИНИНГИ)**

Возраст (годы)	Скрининг	Кол-во обследо- ванных (n)	Отношение к курению (%)				
			Курит активно	Пробовал курить	Будет курить		Пассивное курение
					Да, будет	Не знаю	
7	2	74	0	0	1,4	1,4	56,8
	1	125	0	0	0	2,4	51,2
8	2	82	0	1,3	2,5	8,8*	55,0*
	1	150	0	0	0	0	*19,3
9	2	111	0	0,9	1,8	10,8*	48,6*
	1	175	0	0	0	0	*11,7
10	2	123	0	0	0	12,2*	52,8**
	1	208	0	0	0	*1,0	**11,4
11	2	135	0	5,9*	0,7	12,6*	63,0*
	1	262	0	0,8	0	*0,4	*30,2
12	2	155	0	7,1*	0,7	15,5*	50,3*
	1	194	0	0	0	*1,5	*14,4
13	2	153	3,3	22,2**	2,6	13,1*	56,2*
	1	229	0,9	**7,9	0,9	*6,1	*18,3
14	2	172	4,5	30,5**	1,2	14,7**	53,6 *
	1	393	3,9	**8,7	0,5	**3,9	*25,4
15	2	146	9,7*	45,9**	0,0	20,5**	48,6*
	1	115	*3,2	**14,8	0,0	**3,5	*37,4
Всего (7–15)	2	1154	2,3	15,3*	1,1	13,2*	53,8*
	1	1851	1,1	*3,8	0,2	*2,3	*24,1
16		128	7,8	53,9	1,3	15,6	51,3
17		53	10,0	58,0	0	24,0	44,0
Всего (7–17)		1332	3,1	21,2	1,1	13,8	53,1

Примечание: 1 — 1-й скрининг; 2 — 2-й скрининг; * — значимость различий между показателями 1-го и 2-го скрининга: $p < 0,05$; ** — значимость различий между показателями 1-го и 2-го скрининга: $p < 0,01$.

ку на курение в дальнейшем отмечали от 2 до 8% школьников. Сомневающиеся по поводу курения в дальнейшем среди мальчиков встречались значительно чаще (от 20 до 30%), чем среди девочек (от 1,4 до 24,0%).

Распространенность курения среди родителей тюменских школьников составила около 56%, из них в 40% случаев курили отцы, примерно в 17% случаев — матери. Распространенность курения дома в присутствии современных школьников установлена в 53,2% случаев, то есть, очевидно, эти дети являлись пассивными курильщиками.

При сравнении результатов 1-го и 2-го скринингового обследования в группе школьников 7–10 лет было выявлено активное курение среди мальчиков второго скрининга и отсутствие таковых среди школьников 1-го скрининга ($p = 0,07$). В более старших возрастных группах мальчиков 11–15 лет распространенность активного курения увеличивалась с возрастом и была значительно выше среди учеников 1-го скрининга, чем второго (6,3–18,7%

против 3,6–13,6% соответственно, $p < 0,05$). В отличие от мальчиков, у современных девочек наблюдался рост распространенности активного курения в 13–15-летнем возрасте, по сравнению с девочками 1-го скрининга (3,3–9,7% против 0,9%–3,2% соответственно, $p < 0,05$).

Более тревожная положительная динамика по отношению установки на курение в дальнейшем была отмечена в популяции современных школьников. Так, на вопрос: «Как ты считаешь, будешь ли курить в дальнейшем?» — среди школьников 7–9 лет 2-го скрининга дали положительный ответ от 1 до 5% мальчиков и около 2% девочек, среди школьников 1-го скрининга положительно ответили только около 1% мальчиков; выразили сомнение в отношении курения в дальнейшем от 10 до 22% мальчиков и каждая 10-я девочка 2-го скрининга по сравнению с 6% мальчиков и менее 1% девочек 1-го скрининга ($p < 0,05$). Среди современных школьников 10–13 лет положительную установку на курение в дальнейшем выразил больший процент

мальчиков (4% против 1%) и девочек (около 1% против 0%), чем среди детей 1-го скрининга того же возраста ($p > 0,05$). Неуверенность в отношении курения в дальнейшем выражали почти каждый четвертый мальчик и каждая седьмая девочка второго скрининга против каждого восьмого мальчика и около 4% девочек 1-го скрининга ($p < 0,05$). Среди школьников 14–15 лет положительная установка на курение в дальнейшем выявлялась незначительно чаще у мальчиков 2-го скрининга: неуверенность в отношении курения в дальнейшем среди современных школьников выражали каждый третий мальчик и каждая пятая девочка (во время 1-го скрининга — каждый четвертый мальчик и 4% девочек, $p < 0,05$). Следует отметить, что количество школьников, выразивших утвердительно положительную установку и неуверенность в отношении курения в дальнейшем, увеличивалось с возрастом.

Замечена прямая связь курения, как пассивного, так и активного, с уровнем АД. Несмотря на то, что различия средних уровней САД и ДАД находились в пределах референтных значений, хотелось бы обратить внимание на тенденцию к повышению среднего уровня САД у мальчиков, пассивно курящих, 9, 17 лет (97,2 и 94,2 мм рт. ст.; 119,3 и 115,5 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$), у девочек 14 лет, пассивно (113,3 и 109,5 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$) и активно (119,3 и 111,3 мм рт. ст., $p < 0,05$) курящих, по сравнению с некурящими, и более высокие средние уровни ДАД у пассивно курящих мальчиков 11 лет (63,7 и 60,5 мм рт. ст., $p < 0,05$), и девочек 8 и 13 лет (57,1 и 53,2 мм рт. ст.; 68,7 и 66,0 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$), и активно курящих — у мальчиков в возрасте 13 и 15 лет по сравнению с некурящими (72,7 и 67,5 мм рт. ст.; 71,8 и 68,2 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$).

Заслуживает также внимания тенденция к более высокой распространенности повышенного АД в категории курящих школьников по сравнению с некурящими (13,5% против 11,6%), как среди мальчиков (14,3% против 13,6%), так и среди девочек (11,9% против 9,6%) (табл. 3). Значимые раз-

личия данного показателя наблюдались в отдельно взятых возрастных группах (мальчиков 11 и 12 лет, девочек — в 14 лет, $p < 0,05$).

По результатам корреляционного анализа выявлена слабая связь между уровнем ДАД и интенсивностью курения, то есть количеством выкуриваемых сигарет ($p = 0,05$), и тенденция между уровнем САД и интенсивностью курения в общей популяции ($p = 0,07$) (рис. 1, 2).

В результате проведения однофакторного регрессионного анализа для определения величины связи между повышенным АД и курением установлена сопряженность повышенного ДАД и активного курения (вычисленный критерий Пирсона $\chi^2 = 115,2261$, $df = 36$, для степеней свободы достигнутый уровень значимости $p < 0,001$; степень взаимосвязи по Спирмену $R = 0,22$, $t = 2,27$, при $p = 0,025$). Интенсивность взаимосвязи между уровнем ДАД и фактором курения оценивалась с помощью V-критерия Крамера, который был равен 0,767. Поскольку критерий Крамера может изменяться в интервале от 0 до 1, то можно говорить о наличии умеренной статистической взаимосвязи для данной пары признаков. Очевидно, что в данной паре признаков курение является причиной, а следствием — уровень ДАД. Также выявлена слабая обратная связь между повышенным уровнем САД и пассивным курением по результатам корреляции Спирмена $R = -0,116350$, $t = -3,751$, $p = 0,00019$, вычисленный критерий Пирсона $\chi^2 = 1068,645$, $df = 255$, с уровнем значимости $p < 0,001$, интенсивность связи по V-критерию Крамера была несколько слабее — 0,589.

По данным многофакторного регрессионного анализа (с учетом фактора массы тела, спорта, пола, возраста, курения) установлено, что весомый вклад в уровень АД вносила масса тела, курение же объясняло 9% случаев при $p = 0,2$.

Обсуждение

Поскольку во всем мире актуальным является вопрос подросткового курения, а Россия входит

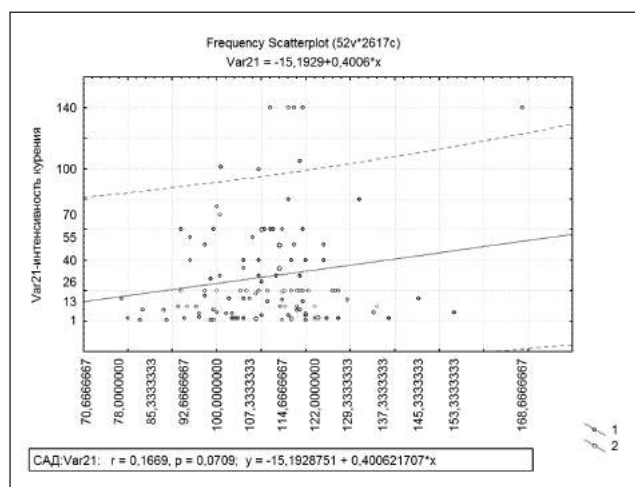
Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В КАТЕГОРИИ КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ ШКОЛЬНИКОВ

АД	Отношение к курению (%)				Всего (%)	
	Не курит		Курит		Не курит	Курит
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки		
Нормальное	86,4	90,4	85,7	88,1	88,4	86,5
Повышенное	13,6	9,6	14,3	11,9	11,6	13,5
Всего	100	100	100	100	100	100

Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 1. Диаграммы рассеяния.
Связь между уровнем систолического артериального давления и интенсивностью курения (Var21-интенсивность курения: количество выкуриваемых сигарет за неделю)



Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

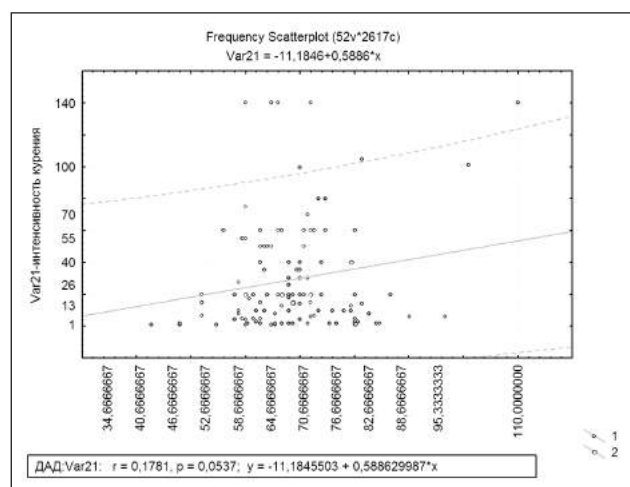
в группу стран с высоким уровнем распространенности табакокурения среди населения, чрезвычайно остро встает проблема изучения ситуации и борьбы с подростковым курением [1, 8, 11, 15].

Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, проведенных в России и за ее пределами, указывающих на то, что у многих приобщение к курению происходит уже в школьном возрасте [8, 10, 13, 15]. Так, школьники центральной полосы России приобщаются к курению на протяжении обучения в школе: до 12-летнего возраста около 10% мальчиков проявляли интерес к курению, а с шестого класса этот интерес появлялся и у девочек. Пик приобщения к курению отмечен у мальчиков 5–8 классов и девочек 7–8 классов. К 9–10 классу курили около 21% мальчиков, то есть распространенность курения среди школьников увеличивалась с возрастом [8, 11, 15].

В последнее время среди российских подростков намечается тревожная тенденция к снижению возраста начала курения с 12 до 9 лет [16]. В Европе средний возраст начала курения также составляет 11–13 лет [17].

Почти повсеместно наметилась некоторая тенденция к снижению распространенности курения среди мальчиков, и наоборот, к увеличению среди девочек [6, 8, 11, 13, 15]. Подобная тенденция прослежена и среди тюменских школьников, которая согласуется с результатами исследования в Новосибирске, где распространенность регулярного курения среди мальчиков-подростков за 14 лет снизилась почти в 1,5 раза, а среди девочек, напротив, процент курильщиц увеличился с 19% до 27%

Рисунок 2. Диаграммы рассеяния.
Связь между уровнем диастолического артериального давления и интенсивностью курения (Var21-интенсивность курения: количество выкуриваемых сигарет за неделю)



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление.

[15]. Выявленная динамика табакокурения тюменской популяции за 18-летний период, возможно, является результатом интенсивной рекламы табачных изделий в средствах массовой информации в период 1986–2001 гг., с одной стороны, и активно возрастающей антитабачной пропагандой с 2000-х годов с ограничением доступности табачных изделий для детей и подростков — с другой стороны [12, 13].

Несмотря на наметившуюся отрицательную динамику активного курения среди мальчиков, распространенность курения среди тюменских школьников сохраняется на довольно высоком уровне, хотя и ниже, чем в среднем по России. Показатели распространенности курения среди российских подростков значительно варьируют [13]. Так, более тревожная ситуация по распространенности активного табакокурения среди 14-летних мальчиков-подростков наблюдалась в некоторых городах России и ближнего зарубежья, таких как Москва (17%), Новосибирск (27%), Таллин (21,3%), Фрунзе (20,8%), Казань (44%) и так далее [11, 13, 15, 18]. В странах Европы и Америки курит от 30 до 21% школьников [14, 17, 19, 20]. В России на протяжении 20 лет частота курения среди девочек увеличилась в 1,8 раза, а среди мальчиков наметилась некоторая тенденция к снижению, но остается стабильно высокой — около 25–30% подростков относится к категории курящих [11, 13].

Многочисленные эпидемиологические, клинические и анатомические наблюдения подтверждают точку зрения, согласно которой курение является самым широко распространенным и модифици-

руемым фактором в ряду причин заболеваемости и смертности населения развитых стран. Известно, что негативное воздействие на организм оказывает не только активное, но и пассивное курение [3, 7, 14, 21]. В России 39,6 % детей подвергаются пассивному курению, установлена высокая распространенность курения в семьях московских школьников (46 % отцов и 20 % матерей), которая была несколько ниже, но близка к тюменской [22].

Выявленная в нашем исследовании связь курения с более высоким нормальным АД и распространенностью повышенного АД согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей, указывающих на более высокие показатели АД у курящих подростков, что в дальнейшем ведет к развитию АГ [23]. Так, в унисон нашей ситуации, у подростков города Нальчика встречаемость повышенного АД среди курящих была выше по сравнению с некурящими (32,4 % против 26,4 %, $p < 0,05$), и распространенность повышенного АД у них значительно превышала данные показатели тюменских школьников, как в категории курящих, так и среди некурящих подростков [24].

Связь курения и развития АГ у детей и подростков, установленная учеными Германии, показала, что курение родителей (сопровождающееся пассивным курением детей) является фактором риска более высоких показателей АД и других нарушений сердечно-сосудистой системы у детей [25].

Также встречаются данные о том, что кардиоваскулярные изменения у курящих подростков могут характеризоваться не только повышенным, но и иногда пониженным АД (что связано с индивидуальными особенностями организма), нарушениями ритма сердца, ассоциированными с дисфункцией эндотелия и оксидативным стрессом, играющими роль в возникновении сердечно-сосудистых изменений [23, 24, 26].

Многочисленные результаты исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на организм ребенка и глубине воздействия курения, особенно на сердечно-сосудистую систему подростков, отличающуюся морфологическими особенностями развития, несовершенством нейровегетативного контроля, неустойчивостью нейроэндокринных механизмов регуляции. Так, при несформировавшейся вегетативной нервной системе при особом распределении никотиновых рецепторов происходит деполяризация нервных клеток, что определяет многообразие проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, как то: учащение частоты сердечных сокращений, повышение АД, системная вазоконстрикция [3, 7, 23, 24, 26].

Ввиду незрелости вегетативной нервной системы у детей воздействие табака на растущий организм приводит к глубокой никотиновой интоксикации и может выражаться как в немедленном, так и в отсроченном эффекте [26]. Известно, что функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей и подростков в последующем при сохранении факторов риска или их возникновении приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям [2, 7, 14, 22].

Таким образом, имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что курение является мощным независимым фактором риска возникновения и развития АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

При исследовании распространенности курения в популяции тюменских школьников 7–17 лет было установлено, что и мальчики, и девочки проявляли интерес к курению с младшего школьного возраста.

Наблюдался рост распространенности активного курения среди школьников пропорционально возрасту: к 17 годам курил каждый 4-й мальчик и каждая 10-я девочка. Мальчики чаще отмечали положительную установку на курение в дальнейшем и неуверенность в отношении курения в дальнейшем, чем девочки.

При изучении динамики распространенности курения в популяции школьников было отмечено, что современные дети проявляли интерес к курению с более раннего возраста. Следует обратить внимание на высокую распространенность курения среди мальчиков и прогрессирующее увеличение распространенности курения среди девочек-подростков 2-го скрининга ($p < 0,05$), что не противоречит общемировым тенденциям феминизации курения.

Замечена связь курения, как пассивного, так и активного, с уровнем АД у мальчиков и девочек. Среди курящих подростков был выявлен больший процент лиц с повышенным АД. Найдена прямая связь между количеством выкуренных сигарет и АД у школьников.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить новые данные, указывающие на неблагоприятную ситуацию в отношении распространенности курения в популяции мальчиков и девочек школьного возраста города Тюмени как одного из факторов риска АГ, требующую незамедлительной разработки и внедрения эффективных широкомасштабных профилактических мероприятий в популяции тюменских школьников.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Иванов К. И., Алексеев В. П., Климова Т. М. Курение и потребление алкоголя как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в одном из арктических районов России — Якутии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003;2(2):11–17. [Ivanov KI, Alekseev VP, Klimova TM. Smoking and alcohol consuming as cardiovascular risk factors in Yakutiya, one of the arctic regions of Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;2(2):11–17. In Russian].
2. Иоффина О. Б., Харченко В. И., Акопян А. С. Роль и значение табакокурения в заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в современной России. Тер. арх. 1999;71(1):69–73. [Ioffina OB, Charchenko VI, Akopyan AS. Role of tobacco smoking in blood circulation diseases and death in modern Russia. *Ther. Arch.* 1999;71(1):69–73. In Russian].
3. Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г. Влияние курения на здоровье населения: место России в Европе. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002;6:17–20. [Maslennikova GY, Oganov RG. Influence of smoking on population health: place of Russia in Europe. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepleniye Zdorovya = Disease Prevention and Health Promotion*. 2002;6:17–20. In Russian].
4. Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г. Профилактика и снижение курения табака — реальные возможности улучшения демографической ситуации в России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008;3:3–10. [Maslennikova GY, Oganov RG. Prevention and decline of tobacco smoking are real opportunities to improve demographic situation in Russia. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepleniye Zdorovya = Disease Prevention and Health Promotion*. 2008;3:3–10. In Russian].
5. Акимова Е. В., Смазнов В. Ю., Кузнецов В. А., Гафаров В. В. Курение и риск сердечно-сосудистой смерти у мужчин. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2006;3:16–19. [Akimova EV, Smaznov VY, Kuznetsov VA, Gafarov VV. Smoking and risk of cardiovascular mortality in men. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepleniye Zdorovya = Disease Prevention and Health Promotion*. 2006;3:16–19. In Russian].
6. Плотникова И. В., Безляк В. В., Ковалев И. А. Влияние факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на формирование эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. Педиатрия. 2011;5(90):11–15. [Plotnikova IV, Bezlyak VV, Kovalev IA. Influence of cardiovascular diseases risk on essential arterial hypertension in teenagers. *Pediatriya = Pediatrics*. 2011;5(90):11–15. In Russian].
7. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and risk of coronary heart disease — a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 1999;340(12):920–926.
8. Александров А. А., Розанов В. Б., Иванова Е. И., Ваганов А. Д., Шугаева Е. Н. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди школьников 11–14 лет. Профилактическая медицина. 2010;22(4):22–26. [Alexandrov AA, Rozanov VB, Ivanova EI, Vaganov AD, Shugaeva EN. The prevalence of cardiovascular risk factors among 11–14-year-old schoolchildren. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2010;22(4):22–26. In Russian].
9. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. А. Распространенность курения в России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 1998;3:9–12. [Shalnova SA, Deev AD, Oganov RA. The prevalence of smoking in Russia. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepleniye Zdorovya = Disease Prevention and Health Promotion*. 1998;3:9–12. In Russian].
10. Гакова Е. И., Кузнецов В. А., Акимова Е. В. Анализ проблемы курения в популяции тюменских мальчиков. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;3:28–29. [Gakova EI, Kuznetsov VA, Akimova EV. Analysis of smoking in Tyumen boys. *Kompleksniye Problemy Serdechno-Sosudistikh Zabolevaniy = Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2014;3:28–29. In Russian].
11. Скворцова Е. С., Миронова И. А. Распространенность курения среди городских подростков-школьников России в 2003–2004 годах. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2007;3:18–22. [Skvortsova ES, Mironova IA. Smoking incidence in teenage pupils of Russia in 2003–2004 years. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepleniye Zdorovya = Disease Prevention and Health Promotion*. 2007;3:18–22. In Russian].
12. Рамочная конвенция Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака. Доступно по: http://www.who.int/fctc/text_download/ru. Ссылка активна на 14.12.2016. [The WHO Framework Convention on tobacco control. Available on: http://www.who.int/fctc/text_download/ru]
13. Скворцова Е. С. Распространенность и основные мотивы курения среди городских старшеклассников в Российской Федерации в 2010–2011 годах. Профилактическая медицина. 2016;1:44–50. [Skvortsova ES. The prevalence and main motives for smoking among urban senior pupils in the Russian Federation in 2010–2011 years. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2016;1:44–50. In Russian].
14. Warren CV, Janes NR, Eriksen MP, Asma S. Global Tobacco Surveillance System (GTSS) collaborative group. Patens of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet*. 2006;367(9512):749–753.
15. Денисова Д. В., Никитин Ю. П., Завьялова А. Г. Курение в подростковом возрасте: распространенность и пятнадцатилетние тренды (популяционные исследования в городе Новосибирске, 1989–2003 годы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(3):5–12. [Denisova DV, Nikitin YP, Zavyalova AG. Teenagers' smoking: incidence and 15 age trends (population studies in Novosibirsk, 1989–2003 years). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(3):5–12. In Russian].
16. Экспертная оценка положения дел в сфере распространения курения в Российской Федерации. М.: Медицина, 2006. С. 11–12. [Expert estimation of situation in smoking incidence in the Russian Federation. Moscow: Medicine, 2006. P. 11–12. In Russian].
17. The European Tobacco Control Report 2007. World Health Organization, 2007 [Electronic resource]. URL: <http://www.euro.who.int/Document/E89842.pdf> (Accessed online: Mar 24, 2010)].
18. Тубол И. Б., Саава М. Э., Кузахмедова Р. С., Быкова И. С., Кондакова Л. Д., Олферьев А. М. и др. О региональных особенностях уровней липидов плазмы крови, показателей артериального давления и физического развития у школьников русской национальности, проживающих в различных климатогеографических зонах (по данным одномоментного исследования в Ашхабаде, Москве, Оренбурге, Тюмени и Таллине. Тер. арх. 1993;65(10):75–84. [Tubol IB, Saava ME, Kuzakhmedova RS, Bykov IS, Kondakova LD, Olfer'ev AM et al. About regional aspects of lipids plasma level, blood pressure and physical development in Russian pupils from various climate zones (data of cross-sectional study in Ashkhabad, Moscow, Orenburg, Tyumen and Tallin). *Ther. Arch.* 1993;65(10):75–84. In Russian].
19. Коор СЕ. Некурящее общество к 2000 году? Всемирный форум здравоохранения. 1987;7(3):15–20. [Koor SE. Non-

smoking population by 2000? World Healthcare Forum. 1987;7(3): 15–20. In Russian].

20. Jarvis MJ. Why people smoke. Br Med J. 2004;328 (7434):277–279.

21. Ball K. Курение убивает миллионы людей. Всемирный форум здравоохранения. 1987;7(3):3–7. [Ball K. Smoking kills millions. World Healthcare Forum. 1987;7(3):3–7. In Russian].

22. Котова М. Б., Ильченко И. Н., Введенский Г. Г. Распространенность активного и пассивного курения в семьях московских школьников 1–3 классов. Профилактическая медицина. 2009;12(5):23–28. [Kotova MB, Ilchenko IN, Vvedensky GG. The prevalence of active and passive smoking in families Moscow schoolchildren 1–3 classes. Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2009;12 5):23–28. In Russian].

23. Underner M, Peiffer G. Light and intermittent tobacco smokers. Rev Mal Respir. 2010;27(10):1150–1163.

24. Чочаева М. Ж. Табакокурение и хронические неинфекционные заболевания среди детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нальчик, 2002. 21 с. [Chochaeva MG. Tobacco smoking and Chronic noncommunicable diseases among children and teenagers. PhD thesis. Nalchik, 2002. 21 p. In Russian].

25. Simonetti GD, Schwertz R, Klett M. Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking. Circulation. 2011;25(3):292–298.

26. Павлова М. К., Хайретдинова Т. Б. Влияние курения на сердечно-сосудистую систему детей и подростков. Педиатрия. 2011;5 (90):148–153. [Pavlov MK, Hayretdinova TB. Influence of smoking on cardiovascular system of children and adolescents. Pediatriya = Pediatrics. 2011;5(90):148–153. In Russian].

Информация об авторах

Гакова Екатерина Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний НОИМИ филиала научно-исследовательского института кардиологии «Тюменский кардиологический центр»;

Акимова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний НОИМИ филиала научно-исследовательского института кардиологии «Тюменский кардиологический центр»;

Кузнецов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор филиала научно-исследовательского института кардиологии «Тюменский кардиологический центр».

Author information

Ekaterina I. Gakova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Prevention, Branch of the Research and Clinical Institution, Tyumen Cardiology Centre;

Ekaterina V. Akimova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Epidemiology and Cardiovascular Prevention, Branch of the Research and Clinical Institution, Tyumen Cardiology Centre;

Vadim A. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor, Honoured Scientist of Russian Federation, Director, Branch of the Research and Clinical Institution, Tyumen Cardiology Centre.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.015.3:616.379-008.64+616.12-008.331.1-053

Возрастные особенности липидного, углеводного обмена и показателей системы гемостаза у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома

В. А. Сумеркина, В. С. Чулков,
Е. С. Головнева, В. С. Чулков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Контактная информация:

Сумеркина Вероника Андреевна,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава
России, ул. Воровского, д. 64,
Челябинск, Россия, 454092.
E-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
30.04.16 и принята к печати 11.09.16.

Резюме

Цель исследования — изучить особенности липидного, углеводного обмена, системы гемостаза и содержания адипокинов у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением (АО) и артериальной гипертензией (АГ) в возрастных подгруппах до и после 35 лет. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на пациентах обоего пола в возрасте от 20 до 45 лет (1-я группа — контрольная, 2-я группа — пациенты с изолированным АО, 3-я группа — пациенты с метаболическим синдромом (МС), 4-я группа — пациенты с АГ). В каждой группе было выделено по 2 подгруппы: пациенты в возрасте от 20 до 35 лет и пациенты в возрасте от 36 до 45 лет. Определяли лабораторные показатели углеводного, липидного обмена, системы гемостаза и уровень адипокинов — лептина и адипонектина. **Результаты.** У пациентов молодого возраста с АО не обнаружено отличий в показателях липидного и углеводного обмена по сравнению с контрольной группой. Уровни лептина и D-димера относительно группы 1 были повышены. У пациентов с МС в 20–45 лет дислипидемия характеризовалась повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности по сравнению с контрольной группой. Содержание инсулина и значение HOMA-IR были выше, чем в группе 1. Концентрация лептина у пациентов с МС превышала его значения у пациентов группы сравнения, а уровень адипонектина был снижен. В системе гемостаза в группе 3 выявлено повышение концентрации фибриногена, снижение активности плазминогена, рост концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, а также активация антикоагулянтной системы. У пациентов с АГ определены изменения липидного и углеводного обмена в виде повышения концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы по сравнению с группой контроля. Установлено повышение концентрации D-димера относительно группы 1. **Выводы.** 1. У молодых пациентов с АО установлено повышение концентрации лептина в сыворотке крови в сравнении с пациентами без компонентов МС. 2. У пациентов с МС в возрасте 20–35 лет выявлены лабораторные признаки инсулинорезистентности. 3. У молодых пациентов с АГ в возрасте старше 35 лет уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и лептина сопоставим с их содержанием при МС в соответствующем возрастном интервале. 4. У молодых пациентов с изолированным АО и изолированной АГ

выявлены признаки активации коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза, при метаболическом синдроме — в сочетании с компенсаторным повышением активности антикоагулянтного звена. 5. У пациентов с МС в возрасте 36–45 лет концентрация фибриногена повышена, а активность плазминогена снижена в сравнении с пациентами моложе 35 лет.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, адипокины, гемостаз

For citation: Сумеркина В. А., Чулков В. С., Головнева Е. С., Чулков В. С. Возрастные особенности липидного, углеводного обмена и показателей системы гемостаза у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):594–609. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-594-609.

Age-related features of lipid and carbohydrate metabolism and hemostasis in young patients with different components of the metabolic syndrome

V. A. Sumerkina, V. S. Chulkov,
E. S. Golovneva, V. S. Chulkov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Veronika A. Sumerkina,
South Ural State Medical University,
64 Vorovskogo street, Chelyabinsk,
454092 Russia.
E-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Received 30 April 2016;
accepted 11 September 2016.

Abstract

Objective. To study the features of the lipid and carbohydrate metabolism, hemostasis and the level of adipokines in young patients with abdominal obesity (AO) and arterial hypertension (HTN) in different age subgroups (younger and older than 35 years). **Design and methods.** The study included both males and females aged 20 to 45 years (group 1 — control, group 2 — patients with isolated AO, group 3 — patients with metabolic syndrome (MS), group 4 — patients with HTN). Patients of each group were divided into 2 subgroups: patients aged 20 to 35 years and patients aged 36 to 45 years. Laboratory parameters of carbohydrate and lipid metabolism, hemostasis and levels of leptin and adiponectin were assessed. **Results.** Lipid and carbohydrate metabolism parameters differed between young patients with AO and the control group. Levels of leptin and D-dimer were increased compared to the group 1. Dyslipidemia was found in patients with MS 20–45 years old, and it was characterized by increased total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels and decreased high-density lipoprotein cholesterol compared to the control group. Insulin and HOMA-IR value were higher than in group 1. Leptin level was higher in patients with MS compared to controls, and the adiponectin level was reduced. The hemostasis in group 3 was characterized by increased concentration of fibrinogen, decreased plasminogen activity, increased concentration of soluble fibrin monomer complex, D-dimer, plasminogen activator inhibitor type 1, as well as the activation of anticoagulant systems. HTN patients showed changes in lipid and carbohydrate metabolism compared to the control group as following: increased total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and glucose. The level of D-dimer was higher compared to the group 1. **Conclusions.** Serum leptin level was higher in young patients with AO compared to patients without

MS. Patients with MS aged 20–35 years showed insulin resistance. The levels of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, triglycerides and leptin were comparable in young patients older the 35 with HTN and with MS. Young patients with isolated AO and isolated HTN demonstrated the activation of coagulation and fibrinolytic systems, and patients with MS showed the activation of coagulation, fibrinolytic and anticoagulant systems. Patients aged 36–45 years with MS have increased concentration of fibrinogen and decreased plasminogen activity compared to patients younger than 35 years.

Key words: abdominal obesity, metabolic syndrome, arterial hypertension, adipokines, hemostasis

For citation: Sumerkina VA, Chulkov VS, Golovneva ES, Chulkov VS. Age features of lipid, carbohydrate metabolism and hemostasis in young patients with different components of the metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):594–609. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-594-609.

Введение

В последние годы большой интерес вызывает изучение роли жировой ткани в поддержании гомеостаза. Увеличение количества подкожной жировой ткани приводит к избытку массы тела и ожирению, в то время как накопление висцерального пула жира (абдоминальное ожирение, АО) связывают с формированием метаболического синдрома (МС) [1]. Известно, что подкожная и висцеральная жировая ткань имеют структурно-функциональные отличия [2]. Интересно отметить, что рецепторы к инсулину экспрессируют подкожные адипоциты, а клетки висцеральной жировой ткани инсулинорезистентны. Неодинаков и профиль адипокинов, синтезируемых жировыми клетками различной локализации. По мнению В. Н. Титова и соавторов (2014), лептин является гормоном висцеральной, а адипонектин — подкожной жировой ткани [3]. В ряде работ было доказано, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α), фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), С-реактивного белка и другие нарушения гомеостаза при МС в значительной мере ассоциированы с повышением их синтеза в висцеральной жировой ткани [4–6].

В настоящее время отмечена отчетливая тенденция к увеличению частоты МС среди детей, подростков и лиц молодого возраста [7]. В России МС у лиц в возрасте старше 30 лет диагностируется у 30% популяции, причем число больных непрерывно растет. Доказано, что МС сопровождается не только нарушениями углеводного, липидного обмена, артериальной гипертензией (АГ), но и протромботическими изменениями в свертывающей системе, дисфункцией эндотелия, дисбалансом клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Избыточное количество висцеральных адипоцитов ассоциировано с повышенной вероятностью развития сахарного диабета, АГ, гиперлипидемии, онкологических и других заболеваний, что объясняет научный интерес к особенностям физиологии жировой ткани [8].

В работах зарубежных авторов приведены данные об ассоциации старения с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний [9–11]. Однако возрастные особенности метаболизма молодых пациентов изучены недостаточно. Представляется актуальным провести сравнительную оценку показателя гомеостаза у лиц молодого возраста с АО и АГ до и после 35 лет.

Цель работы — определить особенности липидного, углеводного обмена, системы гемостаза и содержания адипокинов у лиц молодого возраста с АО и АГ в возрастных подгруппах до и после 35 лет.

Материалы и методы

Участие в исследовании принял 81 пациент обоего пола (35 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 20 до 45 лет, обратившийся на амбулаторный прием к кардиологу или терапевту муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 11» Челябинска в 2013–2015 годах. Критерии включения в исследование: наличие изолированного АО — окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин (в соответствии с Национальными рекомендациями «Диагностика и лечение метаболического синдрома» Российского кардиологического общества, 2009), МС или АГ без АО, информированное согласие пациента. Критерии исключения: беременность, лактация, менопауза; сахарный диабет и другие эндокринные заболевания на момент обследования или в анамнезе; венозный тромбоз на момент обследования или в анамнезе; симптоматические АГ, ассоциированные клинические состояния, III стадия АГ, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания; прием гормональных, антитромботических, антигипертензивных препаратов; отказ от участия в исследовании. Контрольную группу (51 человек) составили сопоставимые по полу (21 мужчина и 30 женщин) и возрасту пациенты с индексом массы тела (ИМТ) $\leq 24,9$ кг/м² и окруж-

ностью талии ≤ 80 см у женщин и ≤ 94 см у мужчин, без АГ и других дополнительных признаков МС.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года. План исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 09.11.2013).

Антропометрическое исследование включало в себя измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), роста и массы тела пациентов. Рассчитывали соотношение ОТ/ОБ. Для оценки степени ожирения проводился расчет ИМТ.

У исследуемых пациентов в сыворотке венозной крови натошак определяли концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (наборы реагентов Ольвекс Диагностикум, Россия). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Определяли концентрацию глюкозы (набор реагентов Ольвекс Диагностикум, Россия), инсулина (набор реагентов Monobind, США). Рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (НОМА = глюкоза сыворотки венозной крови натошак, ммоль/л $\times$ инсулин сыворотки венозной крови натошак мкМЕ/мл/22,5). Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке определяли содержание адипонектина (набор реагентов AssayPro, США), лептина (набор реагентов DBC, Канада), ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) (набор реагентов AssayPro, США), PAI-1 (набор реагентов Bender MedSystems, Австрия), D-димера (набор реагентов Technoclone, Австрия). Показатели гемостазиограммы (активированное парциальное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, фибриноген, активность антитромбина III, активность плазминогена, Хагеман-зависимый фибринолиз, эуглобулинзависимый фибринолиз, растворимые фибрин-мономерные комплексы — РФМК) определяли с помощью наборов реагентов Технология Стандарт (Россия).

Пациенты были распределены в 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1-я группа — контрольная ($n = 51$), 2-я группа — пациенты с изолированным АО ($n = 27$), 3-я группа — пациенты с МС ($n = 27$); 4-я группа — пациенты с АГ ($n = 27$). В каждой группе было выделено по 2 подгруппы, сопоставимые по полу: подгруппа А — возраст пациентов от 20 до 35 лет, подгруппа Б — возраст пациентов от 36 до 45 лет.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7,0 (StatSoftInc., 2006, США). Для определения различия сравниваемых независимых выборок использовали непараметрические критерии Колмогорова–Смирнова, Вилкоксона, Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25\%}-Q_{75\%})$. При проведении линейного корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки прогностической значимости диагностических тестов проводился ROC-анализ. В качестве критерия эффективности характеристик диагностики применены известные параметры диагностической значимости теста. При оценке качества метода чувствительность и специфичность более 70% считались удовлетворительными. Качество характеристик диагностики оценивалось по площади под ROC-кривой (AUC): $> 0,9$ — отличное, $> 0,8$ — очень хорошее, $> 0,7$ — хорошее, $> 0,6$ — среднее, $< 0,6$ — метод неинформативен. Статистически значимыми результаты считали при показателях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с изолированным АО у 15 человек (56%) ИМТ был в диапазоне 25,0–29,9 кг/м² (избыточная масса тела) (подгруппа 2 А — 14 человек, подгруппа 2 Б — 1 человек), ожирение в данной группе диагностировано не было. В группе пациентов с МС избыточная масса тела была установлена у 11 человек (41%) (подгруппа 3 А — 7 человек, подгруппа 3 Б — 4 человека), еще у 14 человек (52%) ИМТ был $\geq 30,0$ кг/м², что соответствовало ожирению (подгруппа 3 А — 5 человек, подгруппа 3 Б — 9 человек). Полученные данные согласуются с результатами других исследователей [12, 13], согласно которым МС более чем в половине случаев диагностируют у пациентов с ожирением. Необходимо подчеркнуть, что МС может быть обнаружен у пациентов с ИМТ до 25,0 кг/м² (нормальная масса тела) [14], поскольку обязательным его критерием является АО, которое не всегда сопровождается избытком подкожной жировой клетчатки и может не приводить к значимому увеличению массы тела.

Наличие у пациентов МС характеризовалось значимо большим ИМТ и ОТ по сравнению с изолированным АО (табл. 1), причем в возрасте до 35 лет у пациентов с МС в основном была выявлена избыточная масса тела, а старше 35 лет — ожирение. В группе пациентов с АГ нами было установлено более высокое значение ИМТ по сравнению с контрольной группой (в группе 4 и в подгруппе 4 А), а также большая ОТ у лиц до 35 лет.

Одним из дополнительных критериев МС является АГ, которая в нашем исследовании встречалась у пациентов с МС старше 35 лет в 1,5 раза чаще (в 81 % случаев), чем в более молодом возрасте (в 54 % случаев).

Изучение показателей липидного обмена у пациентов контрольной группы позволило установить, что концентрация общего холестерина до 35 лет ниже, чем в старшем возрасте. У пациентов с АО отличий показателей липидного обмена по сравнению с контрольной группой, а также между возрастными подгруппами нами установлено не было. Наличие МС в молодом возрасте характеризуется повышением концентрации общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов, а также снижением уровня ХС ЛПВП по сравнению с пациентами с АО и контрольной группой. Данная закономерность прослеживается как в целом по группе, так и по возрастным подгруппам до и после 35 лет.

У пациентов с АГ уровень общего холестерина был ниже, чем при МС, однако превышал показатель группы сравнения (в целом в группе 4 и в подгруппе 4 А), в то же время в возрасте старше 35 лет концентрация холестерина при МС и АГ не отличалась. Аналогичные изменения характерны для концентрации ХС ЛПНП при АГ. Содержание триглицеридов в сыворотке в целом в группе пациентов с АГ и в подгруппе до 35 лет не отличалось от группы сравнения и было ниже, чем при МС. Однако в подгруппе пациентов с АГ старше 35 лет концентрация триглицеридов была выше по сравнению с более молодыми пациентами с АГ и не отличалась от показателя в подгруппе пациентов с МС старше 35 лет. Уровень ХС ЛПВП при АГ в молодом возрасте был сопоставим с группой контроля, а в сравнении с пациентами с МС — выше как в целом по группе, так и в подгруппах до и после 35 лет.

Такие параметры углеводного обмена, как концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак, а также индекс инсулинорезистентности НОМА-IR у пациентов с АО не отличались от показателей группы сравнения (табл. 2). Изучаемые показатели в возрастных подгруппах до 35 лет и старше также оказались однородны. Однако концентрация инсулина и индекс НОМА-IR при АО положительно линейно коррелировали с уровнем триглицеридов ($r = 0,557$, $p < 0,001$ и $r = 0,613$, $p < 0,001$), что согласуется с данными о повышении в циркулирующей крови уровня незатерифицированных жирных кислот при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [15].

У пациентов молодого возраста с МС уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак был выше по сравнению с контрольной группой

и группой пациентов с АО. Однако нами было установлено, что при МС старше 35 лет концентрация инсулина не отличалась от практически здоровых лиц и пациентов с изолированным АО и была ниже по сравнению с подгруппой 3 А. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR при МС был выше по сравнению с пациентами контрольной группы и группы с АО, что было характерно для пациентов до 35 лет, в то время как у пациентов с МС старше 35 лет индекс НОМА-IR не отличался от показателя практически здоровых лиц и был ниже, чем при МС в более молодом возрасте.

Показатели углеводного обмена у пациентов с АГ отличались от значений у пациентов контрольной группы и пациентов с МС. Так, концентрация глюкозы натощак была выше при АГ, чем в группе сравнения, но не достигала уровня, характерного для пациентов с МС. Причем у пациентов до 35 лет концентрация глюкозы была выше, чем у практически здоровых лиц, но не отличалась от уровня гликемии при МС в соответствующем возрасте. В возрастной группе старше 35 лет у пациентов с АГ нами установлено более низкое значение глюкозы в сыворотке крови натощак по сравнению с пациентами с МС и сопоставимое с данными контрольной группы. Индекс НОМА-IR у пациентов с АГ не отличался от практически здоровых лиц молодого возраста.

Известно, что основным патогенетическим механизмом формирования МС признают инсулинорезистентность [16]. В противоположность классическому представлению о патогенезе МС некоторые исследователи высказывают мнение о том, что наличие МС не всегда ассоциировано с инсулинорезистентностью [14]. Так, инсулинорезистентность не является диагностическим критерием МС, кроме того, не все клинические проявления МС обусловлены исключительно гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [17]. Доказано, что при МС развивается лептинорезистентность периферических тканей, а изменение содержания лептина и адипонектина вызывает характерные для МС изменения гомеостаза. В группе пациентов с МС выявлены положительные линейные корреляции между концентрацией адипонектина с содержанием ХС ЛПВП ($r = 0,433$, $p = 0,017$) и триглицеридов ($r = -0,459$, $p = 0,02$). С другой стороны, соотношение лептин/адипонектин является не менее чувствительным маркером резистентности к инсулину, чем индекс НОМА-IR, поскольку данные адипокины являются относительно стабильными, и их содержание в сыворотке более постоянно по сравнению с глюкозой и инсулином. Соотношение лептин/адипонектин признают предиктором формирования инсулинорезистентности [18, 19, 20].

Таблица 1

**АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, МЕ ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$)**

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
ИМТ, кг/м ²	Всего в группе 20–45 лет	21,0 (19,8–23,2)	25,2 (23,2–25,7) $p_{1-2} < 0,001$	30,4 (28,4–33,1) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	22,8 (21,5–24,1) $p_{1-4} < 0,025$ $p_{3-4} < 0,001$
	Подгруппа А (20–35 лет)	20,6 (19,4–22,6) $p_{1\text{ А-1 Б}} < 0,05$	25,3 (23,3–25,7) $p_{1\text{ А-2 А}} < 0,001$	29,3 (28,3–30,7) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,001$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,001$	22,9 (21,6–24,3) $p_{1\text{ А-4 А}} < 0,005$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	21,6 (21,0–23,7)	24,0 (20,3–25,1)	31,3 (29,1–34,6) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,001$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,005$ $p_{3\text{ А-3 Б}} < 0,05$	22,7 (19,8–24,1)
ОТ, см	Всего в группе 20–45 лет	74 (69–79)	87 (84–91) $p_{1-2} < 0,001$	102 (96–107) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	78 (63–82) $p_{3-4} < 0,001$
	Подгруппа А (20–35 лет)	72 (67–79)	87 (84–95) $p_{1\text{ А-2 А}} < 0,001$	100 (96–104) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,001$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,001$	78 (76–84) $p_{1\text{ А-4 А}} < 0,05$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	76 (70–79)	87 (84–89) $p_{1\text{ Б-2 Б}} < 0,025$	103 (98–111) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,001$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,01$	73 (61–78)
ОТ/ОБ	Всего в группе 20–45 лет	0,79 (0,72–0,84)	0,89 (0,85–0,98) $p_{1-2} < 0,05$	0,94 (0,91–0,98) $p_{1-3} < 0,001$	0,85 (0,70–0,90) $p_{3-4} < 0,001$
	Подгруппа А (20–35 лет)	0,78 (0,72–0,83)	0,88 (0,85–0,98) $p_{1\text{ А-2 А}} < 0,005$	0,94 (0,92–0,97) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,001$	0,85 (0,77–0,90) $p_{1\text{ А-4 А}} < 0,025$ $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,025$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	0,80 (0,76–0,86)	0,93 (0,85–1,01) $p_{1\text{ Б-2 Б}} < 0,005$	0,95 (0,91–1,01) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,001$	0,78 (0,76–0,83) $p_{1\text{ Б-4 Б}} < 0,05$

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
Общий холестерин, ммоль/л	Всего в группе 20–45 лет	4,4 (4,1–4,8)	4,6 (4,0–5,0)	5,9 (5,1–6,7) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	5,0 (4,2–5,7) $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,025$
	Подгруппа А (20–35 лет)	4,4 (4,0–4,8) $p_{1\text{ А-1 Б}} < 0,025$	4,6 (3,9–5,0)	5,8 (4,9–6,7) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,001$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,005$	5,0 (3,9–5,5) $p_{1\text{ А-4 А}} < 0,05$ $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,05$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	4,7 (4,3–5,1)	4,7 (4,3–5,2)	6,0 (5,5–6,7) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,005$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,05$	6,2 (4,3–6,9) $p_{1\text{ Б-4 Б}} < 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	Всего в группе 20–45 лет	2,1 (1,6–2,4)	1,9 (1,4–2,5)	1,2 (1,0–1,6) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,005$	1,9 (1,3–2,1) $p_{3-4} < 0,025$
	Подгруппа А (20–35 лет)	1,9 (1,5–2,3) $p_{1\text{ А-1 Б}} < 0,025$	1,8 (1,4–2,1)	1,2 (0,9–1,7) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,001$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,05$	1,9 (1,2–2,1) $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,025$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	2,3 (2,1–2,7)	2,4 (1,7–2,6)	1,3 (1,0–1,4) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,001$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,05$	2,0 (1,3–2,1) $p_{3\text{ Б-4 Б}} < 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	Всего в группе 20–45 лет	2,1 (1,8–2,6)	2,5 (2,1–2,7)	3,8 (3,1–4,3) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	2,9 (1,9–3,4) $p_{1-4} < 0,005$ $p_{3-4} < 0,005$
	Подгруппа А (20–35 лет)	2,1 (1,7–2,5)	2,5 (2,1–2,7)	3,6 (3,3–4,2) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,001$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,001$	2,6 (1,7–3,3) $p_{1\text{ А-4 А}} < 0,05$ $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,005$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	1,8 (1,8–2,8)	2,5 (2,0–2,7)	3,8 (3,0–4,3) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,001$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,05$	2,9 (1,9–3,8) $p_{1\text{ Б-4 Б}} < 0,05$

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
Триглицериды, ммоль/л	Всего в группе 20–45 лет	0,8 (0,5–1,0)	0,8 (0,6–0,9)	1,8 (1,2–2,6) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	1,0 (0,6–1,2) $p_{3-4} < 0,001$
	Подгруппа А (20–35 лет)	0,6 (0,5–1,0)	0,8 (0,6–1,0)	1,7 (1,2–2,4) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,001$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,001$	0,7 (0,5–1,1) $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,005$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	1,0 (0,6–1,1)	0,8 (0,6–0,9)	1,9 (1,4–2,7) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,001$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,005$	1,8 (0,8–2,0) $p_{1\text{ Б-4 Б}} < 0,05$ $p_{4\text{ А-4 Б}} < 0,05$

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОТ/ОБ — отношение окружности талии (см) к окружности бедер (см); ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
И КОНЦЕНТРАЦИЯ АДИПОКИНОВ, МЕ ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)**

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
Глюкоза, ммоль/л	Всего в группе 20–45 лет	5,0 (4,7–5,4)	5,0 (4,9–5,4)	5,7 (5,3–6,0) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	5,4 (5,1–5,6) $p_{1-4} < 0,025$ $p_{3-4} < 0,025$
	Подгруппа А (20–35 лет)	4,9 (4,7–5,3)	5,0 (4,8–5,4)	5,6 (5,1–5,9) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,01$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,025$	5,2 (5,1–5,6) $p_{1\text{ А-4 А}} < 0,05$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	5,0 (4,7–5,5)	5,1 (5,1–5,5)	5,8 (5,4–6,1) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,005$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,05$	5,4 (4,4–5,6) $p_{3\text{ Б-4 Б}} < 0,05$

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
Инсулин, мкМЕ/мл	Всего в группе 20–45 лет	9,9 (7,1–14,8)	9,4 (7,0–15,0)	17,6 (10,5–38,9) $p_{1-3} < 0,025$ $p_{2-3} < 0,05$	9,7 (8,2–13,7) $p_{3-4} < 0,025$
	Подгруппа А (20–35 лет)	9,5 (7,1–14,8)	7,5 (6,2–10,8)	20,2 (10,5–44,3) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,05$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,025$	9,2 (7,5–12,3) $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,025$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	10,0 (6,9–14,7)	9,9 (9,3–18,7)	15,8 (10,0–20,4)	11,9 (8,8–16,6)
НОМА-IR	Всего в группе 20–45 лет	2,1 (1,6–3,3)	1,9 (1,4–3,4)	4,7 (2,5–7,5) $p_{1-3} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,05$	2,2 (1,9–3,3) $p_{3-4} < 0,05$
	Подгруппа А (20–35 лет)	2,1 (1,5–3,3)	1,6 (1,2–2,4)	5,2 (2,5–9,3) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,025$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,025$	2,0 (1,9–3,0) $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,05$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	2,3 (1,6–3,3)	2,0 (1,8–4,3)	3,9 (1,9–5,4) $p_{3\text{ А-3 Б}} < 0,05$	2,4 (2,1–4,1) $p_{3\text{ Б-4 Б}} < 0,05$
Лептин, нг/мл	Всего в группе 20–45 лет	9,6 (5,1–15,5)	17,8 (10,7–31,3) $p_{1-2} < 0,05$	33,8 (11,9–60,9) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	13,4 (8,8–21,2) $p_{3-4} < 0,01$
	Подгруппа А (20–35 лет)	9,2 (4,5–15,2)	17,8 (8,1–33,7) $p_{1\text{ А-2 А}} < 0,05$	31,0 (11,9–52,1) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,025$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,05$	10,6 (6,3–16,8) $p_{4\text{ А-4 Б}} < 0,05$ $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,05$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	12,1 (6,3–20,4)	18,1 (12,1–33,7) $p_{2\text{ А-2 Б}} < 0,05$	42,0 (21,5–60,9) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,005$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,05$	27,4 (10,4–34,6) $p_{1\text{ Б-4 Б}} < 0,05$
Адипонектин, мкг/мл	Всего в группе 20–45 лет	8,8 (7,1–12,6)	8,7 (6,5–10,4)	6,0 (4,3–8,4) $p_{1-3} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,025$	8,5 (7,0–10,5) $p_{3-4} < 0,05$
	Подгруппа А (20–35 лет)	9,3 (7,7–14,3)	8,6 (7,0–9,1)	7,7 (4,5–9,5)	8,4 (5,9–9,8)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	7,9 (6,7–9,7)	8,6 (7,2–11,3)	4,6 (4,3–7,8) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,025$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,05$	8,6 (8,1–11,7) $p_{3\text{ Б-4 Б}} < 0,05$

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
Лептин/адипонектин	Всего в группе 20–45 лет	1,1 (0,5–2,0)	2,0 (0,4–3,9)	5,5 (1,6–9,2) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	1,3 (0,8–2,7) $p_{3-4} < 0,025$
	Подгруппа А (20–35 лет)	1,0 (0,4–1,8)	2,0 (0,4–4,2)	4,2 (1,4–6,5) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,025$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,05$	1,1 (0,8–2,0) $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,05$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	1,2 (0,6–2,2)	1,9 (0,5–4,1)	8,1 (3,1–10,3) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,005$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,05$ $p_{3\text{ А-3 Б}} < 0,05$	2,5 (0,2–3,7) $p_{3\text{ Б-4 Б}} < 0,05$

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия.

В нашей работе у пациентов с МС старше 35 лет не обнаружено гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (согласно индексу НОМА-IR), что может быть связано с малым числом наблюдений. Кроме того, у пациентов контрольной группы старше 35 лет в 40 % случаев индекс НОМА-IR превышал общепринятые референсные значения ($< 2,7$), что требует дополнительного изучения.

У пациентов с изолированным АО в целом в группе и в возрастных подгруппах до и после 35 лет уровень лептина был выше, а концентрация адипонектина и соотношение лептин/адипонектин не отличались от показателей группы сравнения. Концентрация лептина у пациентов с МС превышала его значения у пациентов группы сравнения и группы с АО. Нами установлено, что уровень адипонектина у пациентов с МС был снижен по сравнению с пациентами контрольной группы и пациентов с АО за счет лиц старше 35 лет.

Лептин и адипонектин являются гормонами, отражающими состояние жировой ткани. Клиническими проявлениями патологии жировой ткани являются ожирение и МС. Жировая ткань *in vivo* сформирована из филогенетически раннего пула висцеральных жировых клеток, нечувствительных к действию инсулина, а также из пула подкожных адипоцитов, эволюционно сформированных позднее и чувствительных к регуляторному влиянию инсулина. Различают патологию подкожных адипоцитов — ожирение и патологию висцеральной

жировой ткани — АО и МС. Уровень лептина в большей степени отражает состояние висцеральной жировой ткани, поэтому АО и МС ассоциированы с гиперлептинемией, что подтверждают полученные нами результаты. В норме синтез адипонектина в висцеральной и подкожной жировой ткани одинаков, в то время как при ожирении синтез адипонектина снижается в висцеральной жировой ткани и не изменяется в подкожном пуле жира [21, 22]. В нашем исследовании среди пациентов с АО у 56 % была избыточная масса тела, в 44 % случаев ИМТ был в пределах референсных значений, что может объяснить отсутствие значимого изменения уровня адипонектина при изолированном АО по сравнению с контрольной группой. У пациентов с МС в 52 % случаев было диагностировано ожирение, причем в возрастной подгруппе старше 35 лет ожирение было выявлено у 69 % пациентов, до 35 лет — у 36 %. Содержание адипонектина было снижено у пациентов старше 35 лет.

Наличие АГ у пациентов в возрасте 20–45 лет характеризовалось более низким уровнем лептина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с МС. Интересно отметить, что у пациентов с МС в возрастной подгруппе старше 35 лет концентрация лептина не отличалась от его уровня у пациентов с МС 20–45 лет и была выше, чем в группе сравнения и у лиц с АГ в более молодом возрасте. Концентрация адипонектина и соотношение леп-

тин/адипонектин при АГ не отличались от уровня в группе сравнения и были ниже, чем при МС.

Известно, что снижение уровня адипонектина ассоциировано с атерогенным липидным профилем. Сведения об уровне адипонектина при АГ противоречивы [23–26]. По мнению большинства исследователей, его концентрация при АГ снижена, однако получены данные об отсутствии взаимосвязи содержания адипонектина с АГ, а также о повышении его концентрации при подъеме уровня АД [27].

Таким образом, у пациентов молодого возраста с АО нами не обнаружено отличий в показателях липидного и углеводного обмена по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. Однако в данной группе пациентов не определяются возрастные отличия в лабораторных показателях обмена липидов, характерные для практически здоровых лиц. Присутствие у пациентов изолированного АО сопровождается повышением уровня лептина в сыворотке крови.

По данным ROC-анализа наибольшей диагностической значимостью для прогнозирования вероятности развития МС у пациентов с АО в возрасте 20–45 лет оказались уровень глюкозы $> 5,1$ ммоль/л (чувствительность 82 %, специфичность 71 %, AUC 0,82; LR+ 2,88; LR– 0,25; $p = 0,0001$) и уровень триглицеридов $> 1,1$ ммоль/л (чувствительность 80 %, специфичность 86 %, AUC 0,898; LR+ 5,63; LR– 0,23; $p = 0,0001$).

МС в молодом возрасте сопровождается более выраженным избытком массы тела по сравнению с изолированным АО, причем в возрасте 36–45 лет у пациентов с МС чаще диагностируются ожирение и АГ, чем до 35 лет. У пациентов с МС в 20–45 лет дислипидемия характеризуется повышением уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов и снижением ХС ЛПВП. У пациентов с МС в возрасте 20–35 лет показано повышение индекса НОМА-IR, являющегося лабораторным критерием инсулинорезистентности. У пациентов с МС определены гиперлептинемия и повышение соотношения лептин/адипонектин, более значимое в возрасте 36–45 лет, чем до 35 лет. Концентрация адипонектина при МС снижается у пациентов в возрасте старше 35 лет, чего не наблюдается у более молодых пациентов. По данным ROC-анализа, у пациентов с МС в возрасте 20–45 лет показателями, обладающими достаточной специфичностью, оказались концентрация лептина $> 29,1$ нг/мл (чувствительность 61 %, специфичность 78 %, AUC 0,70; LR+ 2,71; LR– 0,50; $p = 0,0001$), соотношение лептин/адипонектин $> 3,1$ (чувствительность 59 %, специфичность 82 %, AUC 0,76; LR+ 3,21; LR– 0,50; $p = 0,0001$).

По мнению Е. И. Красильниковой и соавторов (2011), АГ относится к расстройствам метаболизма [27]. В нашем исследовании у пациентов с АГ без АО дислипидемия обнаружена у 40 % пациентов от 20 до 35 лет и у 71 % пациентов старше 35 лет. Изменения липидного обмена при АГ характеризовались повышением концентрации общего холестерина и ХС ЛПНП по сравнению с группой контроля. Уровень триглицеридов при АГ старше 35 лет превышает показатель у пациентов более молодого возраста. Концентрация глюкозы при АГ в возрасте 20–35 лет выше, чем у практически здоровых пациентов соответствующего возраста. Уровень лептина при АГ старше 35 лет соответствует его концентрации при МС. Таким образом, при АГ у пациентов молодого возраста определяются лабораторные признаки нарушения углеводного, липидного обмена и изменение профиля адипокинов, что свидетельствует о нарушении метаболизма. Данные результаты согласуются с выводами В. Н. Титова и соавторов (2015), которые доказывают общность патогенеза метаболических нарушений при так называемых «метаболических расстройствах» — АГ, атеросклерозе, инсулинорезистентности, сахарном диабете 2-го типа [28]. Для изменений метаболизма при АГ характерны возрастные особенности.

Нами были определены показатели плазменного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза в исследуемых группах пациентов (табл. 3). В контрольной группе различий показателей гемостазиограммы между возрастными подгруппами установлено не было.

Среди пациентов с изолированным АО нами было установлено повышение концентрации фибриногена в возрастной подгруппе 36–45 лет по сравнению с соответствующей контрольной группой, а также уровня D-димера во всех возрастных интервалах. Интересно отметить, что концентрация TFPI $> 87,5$ нг/мл позволяет прогнозировать вероятность развития МС у пациентов 20–45 лет с АО по данным ROC-анализа (чувствительность 75 %, специфичность 73 %, AUC 0,77; LR+ 4,69; LR– 0,30; $p = 0,003$).

Наличие МС в молодом возрасте характеризуется повышением уровня фибриногена по сравнению с контрольной группой, причем концентрация его у лиц старше 35 лет с МС выше, чем до 35 лет. Уровень фибриногена в группе пациентов с МС отрицательно коррелирует с концентрацией адипонектина ($r = -0,390$, $p = 0,02$) и положительно коррелирует с соотношением лептин/адипонектин ($r = 0,600$, $p < 0,001$). Нами установлено снижение активности плазминогена в группе пациентов с МС

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, МЕ ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
АПТВ, с	Всего в группе 20–45 лет	36,9 (34,1–40,3)	36,5 (35,3–38,1)	36,0 (33,0–39,9)	35,9 (33,3–36,8)
	Подгруппа А (20–35 лет)	37,6 (32,2–40,6)	36,7 (35,5–38,9)	35,5 (32,2–39,8)	36,0 (31,8–37,6)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	36,1 (34,1–39,4)	35,1 (33,6–36,3)	36,9 (33,7–39,9)	35,8 (31,7–38,3)
МНО	Всего в группе 20–45 лет	1,1 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,1)
	Подгруппа А (20–35 лет)	1,1 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,1)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	1,1 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,0)	1,1 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,0)
Тромбиновое время, с	Всего в группе 20–45 лет	16,5 (15,7–17,5)	16,1 (15,3–16,7)	16,5 (16,0–17,9)	16,5 (15,5–17,3)
	Подгруппа А (20–35 лет)	16,4 (15,7–17,5)	16,1 (15,3–16,7)	16,4 (15,7–17,6)	16,7 (15,7–17,5)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	16,7 (15,7–17,5)	16,1 (15,5–16,5)	16,7 (16,2–18,0)	16,2 (15,2–17,0)
Фибриноген, г/л	Всего в группе 20–45 лет	3,2 (2,9–3,9)	3,6 (3,3–4,0)	4,0 (3,7–4,8) $p_{1-3} < 0,001$	3,7 (2,9–4,2)
	Подгруппа А (20–35 лет)	3,4 (2,9–3,9)	3,6 (3,4–4,0)	3,8 (3,5–4,4) $p_{3\text{ А-3 Б}} < 0,05$ $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,05$	3,3 (2,9–4,1)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	3,2 (2,8–3,5)	4,4 (3,0–6,1) $p_{1\text{ Б-2 Б}} < 0,05$	4,4 (3,8–4,8) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,005$	3,9 (3,6–5,5) $p_{1\text{ Б-4 Б}} < 0,05$
Активность антитромбина III, %	Всего в группе 20–45 лет	105,3 (95,1–112,4)	110,8 (105,2–113,8)	108,5 (94,6–114,2)	107,4 (93,4–115,4)
	Подгруппа А (20–35 лет)	105,2 (93,3–112,4)	109,0 (105,2–111,5)	107,4 (94,1–114,7)	111,3 (93,3–115,7)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	107,2 (96,2–112,3)	114,4 (108,3–118,5)	108,6 (96,8–113,7)	106,7 (101,2–109,2)
TFPI, нг/мл	Всего в группе 20–45 лет	94,4 (43,3–151,2)	64,7 (36,8–97,5)	128,2 (90,1–162,6) $p_{1-3} < 0,005$	109,1 (97,0–126,5)
	Подгруппа А (20–35 лет)	87,6 (42,6–157,3)	59,0 (38,6–93,7)	126,8 (80,2–166,1) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,05$	106,5 (93,4–122,6)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	99,1 (87,5–137,4)	79,0 (26,0–97,5)	122,4 (93,8–162,6) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,05$	117,0 (106,1–127,8)

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
Активность плазмидогена, %	Всего в группе 20–45 лет	116,4 (96,7–132,8)	118,3 (100,4–132,5)	100,4 (91,0–112,4) $p_{1-3} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,025$	116,5 (90,4–120,2)
	Подгруппа А (20–35 лет)	116,4 (96,7–132,8)	113,3 (100,4–132,5)	111,2 (97,5–120,3) $p_{3 А-3 Б} < 0,05$	119,0 (98,6–122,8)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	117,9 (94,2–132,9)	122,4 (103,6–132,6)	94,5 (89,3–102,6) $p_{1 Б-3 Б} < 0,025$ $p_{2 Б-3 Б} < 0,025$	98,5 (89,0–117,2)
ЭФ, мин	Всего в группе 20–45 лет	200 (180–240)	240 (200–260)	275 (205–310) $p_{1-3} < 0,001$	200 (180–260)
	Подгруппа А (20–35 лет)	200 (180–240)	240 (200–260)	280 (240–310) $p_{1 А-3 А} < 0,001$	200 (180–280)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	200 (180–280)	235 (195–275)	275 (180–310) $p_{1 Б-3 Б} < 0,05$	220 (150–240)
ХЗФ, мин	Всего в группе 20–45 лет	8,0 (7,0–10,0)	9,0 (7,0–10,0)	10,0 (7,0–12,0)	9,0 (7,0–10,0)
	Подгруппа А (20–35 лет)	8,0 (7,0–10,0)	9,0 (7,0–10,0)	10,0 (8,0–13,0) $p_{1 А-3 А} < 0,05$	9,0 (7,0–10,0)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	9,0 (7,0–10,0)	9,5 (9,0–11,5)	8,0 (7,0–10,0)	9,0 (8,0–10,0)
РФМК, мг/%	Всего в группе 20–45 лет	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–7,0)	5,0 (3,0–8,0) $p_{1-3} < 0,001$	3,0 (3,0–7,0)
	Подгруппа А (20–35 лет)	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–7,0)	5,0 (3,0–7,0) $p_{1 А-3 А} < 0,025$	3,0 (3,0–6,0)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–5,5)	6,0 (3,0–8,0) $p_{1 Б-3 Б} < 0,05$	7,0 (3,0–7,5) $p_{1 Б-4 Б} < 0,025$
РАI-1, нг/мл	Всего в группе 20–45 лет	286,2 (223,6–413,0)	372,2 (227,9–478,2)	474,6 (310,5–625,9) $p_{1-3} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,05$	380,2 (218,2–568,1)
	Подгруппа А (20–35 лет)	267,4 (221,2–413,0)	434,9 (241,0–523,4)	609,8 (411,5–641,8) $p_{3 А-3 Б} < 0,025$ $p_{1 А-3 А} < 0,001$	383,4 (212,8–570,1)
	Подгруппа Б (36–45 лет)	386,4 (235,7–397,1)	365,2 (284,2–410,1)	332,3 (252,2–486,3)	376,9 (230,9–566,1)

Показатель		Контрольная группа (группа 1, n = 51; подгруппа 1 А, n = 36; подгруппа 1 Б, n = 15)	АО (группа 2, n = 27; подгруппа 2 А, n = 17; подгруппа 2 Б, n = 10)	МС (группа 3, n = 27; подгруппа 3 А, n = 14; подгруппа 3 Б, n = 13)	АГ (группа 4, n = 27; подгруппа 4 А, n = 17; подгруппа 4 Б, n = 10)
D-димер, нг/мл	Всего в группе 20–45 лет	58,5 (26,0–76,0)	107,8 (73,3–120,8) $p_{1-2} < 0,05$	197,5 (151,4–227,7) $p_{1-3} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,05$	104,9 (82,5–111,0) $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
	Подгруппа А (20–35 лет)	51,7 (26,0–76,0)	97,8 (73,3–110,6) $p_{1\text{ А-2 А}} < 0,05$	196,0 (145,9–224,0) $p_{1\text{ А-3 А}} < 0,005$ $p_{2\text{ А-3 А}} < 0,05$	95,4 (72,5–100,2) $p_{1\text{ А-4 А}} < 0,05$ $p_{3\text{ А-4 А}} < 0,05$
	Подгруппа Б (36–45 лет)	49,8 (25,8–57,8)	111,4 (79,4–119,8) $p_{1\text{ Б-2 Б}} < 0,05$	204,4 (156,8–229,0) $p_{1\text{ Б-3 Б}} < 0,025$ $p_{2\text{ Б-3 Б}} < 0,025$	87,0 (60,9–144,0) $p_{1\text{ Б-4 Б}} < 0,05$ $p_{3\text{ Б-4 Б}} < 0,05$

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; МС — метаболический синдром; АГ — артериальная гипертензия; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; ТFPI — ингибитор пути тканевого фактора; ХЗФ — Хагеман-зависимый фибринолиз; ЭФ — эуглобулинзависимый фибринолиз; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

по сравнению с исследуемыми пациентами с АО и контрольной группой. Данные изменения были характерны для пациентов старше 35 лет, в то время как в более молодом возрасте активность плазминогена не отличалась от других исследуемых групп и была выше, чем при МС у лиц старше 35 лет. Длительность эуглобулинового фибринолиза при МС была больше, чем в группе сравнения независимо от возраста, а в подгруппе пациентов младше 35 лет определено угнетение Хагеман-зависимого фибринолиза. Концентрация PAI-1 в целом в группе пациентов с МС была выше, чем в контроле и при АО. Интересно отметить, что PAI-1 повышен в подгруппе пациентов до 35 лет по сравнению с пациентами контрольной группы до 35 лет, и существенно превышал показатель пациентов с МС старшего возраста. Вероятно, в возрасте до 35 лет возрастание уровня PAI-1 компенсируется увеличением активности плазминогена, чего не наблюдается в старшей возрастной группе. Концентрация РФМК при МС превышала таковую у пациентов контрольной группы, уровень D-димера был значимо выше, чем в группе сравнения и при АО. Отмечено повышение содержания TFPI во всех возрастных подгруппах по сравнению с контрольной группой пациентов, установлена взаимосвязь между TFPI, инсулином ($r = 0,473$, $p < 0,001$) и HOMA-IR ($r = 0,494$, $p < 0,001$).

Таким образом, АО у лиц в молодом возрасте сопровождается повышением концентрации

D-димера, что отражает активацию плазменного и фибринолитического звеньев гемостаза. В возрасте 36–45 лет АО сопутствует повышение концентрации фибриногена. При МС наблюдаются более глубокие изменения в свертывающей системе — повышение концентрации фибриногена, снижение активности плазминогена в возрасте 20–45 лет, более значимое после 35 лет, рост концентрации РФМК, PAI-1 (до 35 лет), а также активация антикоагулянтной системы.

У пациентов с АГ нами было установлено повышение концентрации D-димера по сравнению с контрольной группой, но в меньшей степени, чем при МС. В возрастной подгруппе старше 35 лет определено повышение концентрации фибриногена и РФМК.

Определение лабораторных показателей углеводного, липидного обмена и системы гемостаза у молодых пациентов с различными компонентами МС имеет важное значение для понимания патогенетических закономерностей его формирования и прогрессирования и может послужить основой для разработки перспективных направлений первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Представляется актуальным продолжить изучение показателей гомеостаза на больших группах молодых пациентов с АО и компонентами МС с учетом половых различий.

Выводы

1. У молодых пациентов с АО установлено повышение концентрации лептина в сыворотке крови в сравнении с пациентами без компонентов МС.

2. У пациентов с МС в возрасте 20–35 лет выявлены лабораторные признаки инсулинорезистентности.

3. У молодых пациентов с АГ в возрасте старше 35 лет уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов и лептина сопоставим с их содержанием при МС в соответствующем возрастном интервале.

4. У молодых пациентов с изолированным АО и изолированной АГ выявлены признаки активации коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза, при МС — в сочетании с компенсаторным повышением активности антикоагулянтного звена.

5. У пациентов с МС в возрасте 36–45 лет концентрация фибриногена повышена, а активность плазминогена снижена в сравнении с пациентами моложе 35 лет.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции эндоекологии. Поддержание «чистоты» межклеточной среды в паракринных сообществах клеток, органах и в организме (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2014;59(10):27–39. [Titov VN. The becoming of biological function of endoecology in phylogenesis. The support of “purity” of inter-cellular medium in paracrin cenoses of cells, organs and organism (a lecture). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2014;59(10):27–39. In Russian].
2. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297(5):977–86. doi: 0.1152/ajpendo.00183.2009
3. Титов В.Н. Инсулин: инициирование пула инсулин-зависимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2014;59(4):27–40. [Titov VN. Insulin: initiation of pool of insulin-dependent cells, targeted transfer of triglycerides and increase of kinetic parameters of oxidation of fatty acids (a lecture). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2014;59(4):27–40. In Russian].
4. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. Physiol Rev. 2013;93(1):1–21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012
5. Крюков Н.Н., Гинзбург М.М., Киселева Е.В. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2013;19(4):305–10. [Kryukov NN, Ginzburg MM, Kiseleva EV. Up-to-date view at the role of aseptic inflammation of adipose tissue in the genesis of obesity and metabolic syndrome.

Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(4):305–10. In Russian].

6. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):422–32. [Boyarinova MA, Rotar OP, Konradi AO. Adipokines and cardiometabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(5):422–32. In Russian].

7. Плохая А.А. Современные аспекты лечения метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2011;8(3):31–7. [Plokhaya AA. Modern aspects of treatment of metabolic syndrome. Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism. 2011;8(3):31–7. doi: 10.14341/2071–8713–4834. In Russian].

8. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом. Бюллетень сибирской медицины. 2012;3:53–7. [Litvinova LS, Kiriyenkova YeV, Aksyonova NN, Gazatova ND, Zatolokin PA. Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome. Bülleten' Sibirskoj Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2012;3:53–7. In Russian].

9. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. Am J Epidemiol. 2007;165(1):14–21. doi: 10.1093/aje/kwz346.

10. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. Can J Cardiol. 2016;32(5):659–668. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.070

11. Bautista-Niño PK, Portilla-Fernandez E, Vaughan DE, Jan Danser AH, Roks AJM. DNA damage: a main determinant of vascular aging. Intern J Mol Sci. 2016;17(5):748. doi: 10.3390/ijms17050748

12. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты: новые возможности ранней диагностики инсулинорезистентности и мониторинга тяжести ишемии. Альманах клинической медицины. 2010;23:60–4. [Velkov VV. Free fatty acids: new opportunities for early diagnosis of insulin resistance and monitoring of ischemia severity. Al'manah Klinicheskoy Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine. 2010;23:60–4. In Russian].

13. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Comprehensive Physiology. 2013;3(1):1–58. doi:10.1002/cphy.c110062

14. Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.М. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 1. Критерии, эпидемиология, этиология. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2007;11(1):3–15. [Stroyev YuI., Tsoy MV, Churilov LP, Shishkin AN. Classic and modern concepts of the metabolic syndrome. Part 1. Criteria, epidemiology, etiology. Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Meditsina = Bulletin of St Petersburg University. Medicine. 2007;11(1):3–15. In Russian].

15. Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296(6):1210–29. doi: 10.1152/ajpendo.00015.2009

16. Парфенова Н.С., Танянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия. 2013;19(1):84–96. [Parfenova NS, Tanyanskiy DA. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):84–96. In Russian].

17. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334(6):374–382. doi: 10.1056/NEJM199602083340607

18. Цибульский А. П., Фарман А. Н., Меркулова Л. М. Выраженность лептинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая лабораторная диагностика. 2011;56(10):41С. [Tzybulkin AP, Farman AN, Merkulova LM. The intensity of leptinresistance in patients with diabetes mellitus type 2. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2011;56(10):41C. In Russian].

19. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O’Rahilly S, Balkau B et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2009;52(11):2345–2349. doi: 10.1007/s00125–009–1508–3

20. Chou HH, Hsu LA, Wu S, Teng MS, Sun YC, Ko YL. Leptin-to-adiponectin ratio is related to low grade inflammation and insulin resistance independent of obesity in non-diabetic Taiwanese: a cross-sectional cohort study. *Acta Cardiologica Sinica*. 2014;30(3):204–214.

21. Hajri T, Tao H, Wattacheril J, Marks-Shulman P, Abumrad NN. Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(2):350–60. doi: 10.1152/ajpendo.00307.2010

22. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica*. 2012;205(2):194–208. doi:10.1111/j.1748–1716.2012.02409

23. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2003;42(1):76–81. doi:10.1161/01.hyp.0000078490.59735.6E

24. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43(6):1318–1323. doi: 10.1161/01.hyp.0000129281.03801.4b

25. Chow WS, Cheung BM, Tso AWK, Xu A, Wat NMS, Fong CHY et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension. A 5-year prospective study. *Hypertension*. 2007;49(6):1455–1461. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.086835

26. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.01453

27. Красильникова Е. И., Баранова Е. И., Благосклонная Я. В., Быстрова А. А., Волкова А. Р., Чилашвили М. А. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2011;17(5):405–414. [Krasilnikova EI, Baranova EI, Blagosklonnaya YaV, Bystrova AA, Volkova AR, Chilashvili MA. Mechanisms of arterial hypertension in metabolic syndrome. *Arterial’naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2011;17(5):405–414. In Russian].

28. Титов В. Н. Адипонектин — гуморальный медиатор обратной связи в адипоцитах подкожной жировой ткани. Филогенетическая теория общей патологии; функциональное различие лептина и адипонектина. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(7):4–14. [Titov VN. Adiponertin as humoral mediator of feedback in adipocytes of subcutaneous fatty tissue. Phylogenetic theory of general pathology; functional difference of leptin and adiponertin. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2015;60(7):4–14. In Russian].

Информация об авторах

Сумеркина Вероника Андреевна — старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России;

Чулков Владислав Сергеевич — ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России;

Головнева Елена Станиславовна — д. м. н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России;

Чулков Василий Сергеевич — д. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России.

Author information

Veronika A. Sumerkina, MD, Senior Researcher, the Central Research Laboratory, South Ural State Medical University;

Vladislav S. Chulkov, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Elena S. Golovneva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Normal Physiology, South Ural State Medical University;

Vasiliy S. Chulkov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.155.191-021.3

Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции

И. Л. Давыдкин¹, Н. С. Козлова¹,
И. А. Золотовская^{1,2}, Е. В. Ройтман³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 9», Самара, Россия

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

Контактная информация:

Золотовская Ирина Александровна,
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава
России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: zolotovskay@list.ru

*Статья поступила в редакцию
06.07.16 и принята к печати 19.09.16.*

Резюме

Несмотря на достигнутые успехи в изучении артериальной гипертензии (АГ), она остается одним из важнейших заболеваний для системы здравоохранения ввиду высокого риска развития тяжелых кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф со значительным вкладом в общий показатель смертности населения Российской Федерации. Представляет несомненный интерес изучение вклада АГ в тяжесть состояния пациентов с различными нозологиями, в том числе с заболеваниями системы крови. Так, наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией (ИП) является АГ, которая встречается примерно у 60–80 % больных и возникает на любом этапе заболевания, включая период клинико-гематологической ремиссии. **Целью исследования** явилось изучение процессов микроциркуляции (МЦ) у больных ИП в сочетании с АГ с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Материалы и методы.** Нами было обследовано 76 пациентов с ИП, из них у 49 пациентов ИП сочеталась с АГ. Микроциркуляторные нарушения оценивались с помощью метода лазерной ЛДФ. Обследование проводили по стандартной методике, включавшей три метода диагностики: ЛДФ, оптическую тканевую оксиметрию и пульсоксиметрию. Исследование уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) проводилось с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Уровень эндотелина-1 у обследуемых пациентов был значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля ($2,40 \pm 0,49$ и $1,52 \pm 0,50$ фмоль/мл соответственно). При этом у пациентов с ИП выявлен преимущественно спастический тип МЦ. При проведении корреляционного анализа в группе больных ИП в сочетании с АГ выявлена взаимосвязь уровня ЭТ-1 с индексом удельного потребления кислорода в ткани (I) ($r = 0,67$, $p = 0,025$). Наличие корреляции между уровнем ЭТ-1 с параметром I в группе пациентов с ИП в сочетании с АГ дает нам возможность использовать показатель I как диагностический критерий наличия дисфункции эндотелия у наблюдаемых

пациентов. **Выводы.** Оценка уровня эндотелина-1 и определяемые методом ЛДФ показатели не только отражают наличие изменений в микроциркуляторном русле, обусловленных как истинной полицитемией, так и сопутствующей АГ, но и позволяют судить о характере этих изменений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, истинная полицитемия, микроциркуляция, эндотелин-1

Для цитирования: Давыдкин И. Л., Козлова Н. С., Золотовская И. А., Ройтман Е. В. Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):610–619. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-610-619.

Hypertension in patients with polycythemia vera: Focus on microcirculation

L. L. Davydkin¹, N. S. Kozlova¹,
I. A. Zolotovskaya^{1,2}, E. V. Roitman³

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara City Outpatient Clinic № 9, Samara, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Irina A. Zolotovskaya,
Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya street, Samara,
443099 Russia.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Received 6 July 2016;
accepted 19 September 2016.

Abstract

Background. In oncohematology, microcirculatory disorders in patients with coexistent myeloproliferative diseases and arterial hypertension (HTN) are poorly understood. **The aim of study** was to investigate changes in microcirculation in patients with polycythemia vera (PV) and HTN by laser Doppler flowmetry. **Design and methods.** We examined 76 patients with PV, among them 49 patients had coexistent PV and HTN. Microcirculatory disorders were assessed by laser Doppler flowmetry. The survey was carried out by a standard procedure, which included three methods: laser Doppler flowmetry, optical tissue oximetry and pulse oximetry. The level of endothelin-1 (ET-1) was determined by enzyme immunoassay. **Results.** ET-1 level was higher ($p < 0,05$) in PV + HTN patients than in the control group ($2,40 \pm 0,49$ and $1,52 \pm 0,50$ fmol/ml, respectively). The spastic type of microcirculation was found in PV patients. Correlation analysis demonstrated relationship of ET-1 level with the parameter I in patients with PV and HTN ($r = 0,67$, $p = 0,025$). The correlation between endothelin-1 and the parameter I in patients with PV and HTN evidences that the indicator I is a diagnostic criterion of endothelial dysfunction in PV. **Conclusions.** ET-1 level and parameters of laser Doppler flowmetry reflect the PV-related change in the microvasculature, as well as concomitant HTN. Moreover, it also provides insights into the mechanism of these changes.

Key words: arterial hypertension, polycythemia vera, microcirculation, endothelin-1

For citation: Davydkin IL, Kozlova NS, Zolotovskaya IA, Roitman EV. Hypertension in patients with polycythemia vera: Focus on microcirculation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):610–619. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-610-619.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в изучении артериальной гипертензии (АГ), это заболевание остается одним из важнейших для системы здравоохранения ввиду высокого риска развития тяжелых кардиоваскулярных и цереброваскулярных катастроф со значительным вкладом в общий показатель смертности населения Российской Федерации. По данным ряда крупных исследований у пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–5 раз [1, 2]. Остается актуальным изучение вклада АГ в тяжесть состояния пациентов с различными нозологиями, в том числе с заболеваниями системы крови. Так, наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией (ИП) является АГ, которая встречается примерно в 60–80 % случаев и возникает на любом этапе заболевания, включая период клинко-гематологической ремиссии [3, 4].

ИП — хроническое прогрессирующее миелопролиферативное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения. Изменения гемопоэза при ИП приводят в итоге к гиперволемии, повышению вязкости крови, нарушениям микроциркуляции (МЦ). Данное заболевание относится к редким (орфанным). В России показатель заболеваемости составляет от 0,6 до 1,7 на 100000 населения в год. Заболевание чаще встречается среди мужчин, чем женщин (соотношение 1,2:1 соответственно). Средний возраст больных — 60 лет, однако в молодом возрасте заболевание протекает тяжелее [7, 8]. Заболевание может длиться много лет, в течение которых больные могут сохранять клиническую компенсацию и трудоспособность [6, 7]. Безусловно, самым важным достижением в понимании патогенетических механизмов ИП стало открытие в 2005 году мутации JAK-2V617F [9, 10, 11]. ИП, являясь заболеванием системы крови, вполне может рассматриваться и как сердечно-сосудистая патология ввиду частоты развития у данных пациентов различных тромботических осложнений [12]. Особенностью является то, что нарушение реологических свойств крови, увеличение объема циркулирующих эритроцитов, повышение гематокрита, вязкости крови, изменения тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза при ИП способствуют раннему развитию эндотелиальной дисфункции. У значительной части пациентов ИП ассоциирована с АГ. При этом важно отметить, что АГ является важным самостоятельным фактором риска возникновения тромботических и цереброваскулярных осложнений, что ухудшает прогноз

и отягощает течение основного заболевания [13]. Многие исследователи отмечают высокую распространенность тромбеморрагических осложнений среди больных ИП в сочетании с АГ [14, 15].

Поскольку, благодаря достижениям современной терапии, медиана продолжительности жизни больных истинной полицитемией приблизилась к популяционной, кардиоваскулярные осложнения вышли на первый план в качестве одной из основных причин инвалидизации и преждевременной смерти, определяя прогноз у данной категории больных. Все чаще в работах ряда авторов указывается не только на эпидемиологические особенности ИП и роль мутационного анализа, но делается акцент на изучение особенностей клинической картины и обсуждение новых диагностических подходов, в том числе связанных с риском развития сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов [16, 17].

Безусловно, есть стандартные факторы риска развития сосудистого тромбоза у больных ИП, подтвержденные в ряде исследований. К ним относятся пожилой возраст, эпизоды тромботических осложнений в анамнезе [4, 6]. Нарушения на уровне МЦ русла у пациентов с ИП достаточно часто вызывает яркую симптоматику: эритромелалгии с болью жгучего характера, ощущением жара, гиперемия лица, верхней половины туловища и конечностей. Следует отметить, что изменения МЦ возникают задолго до появления симптомов заболевания, а исчезают позже достижения ремиссии или выздоровления, поэтому оценка состояния микроциркуляторного русла несет ценную диагностическую и прогностическую информацию в комплексе клинических данных [18].

Микроциркуляторная система является одной из наиболее быстро реагирующих систем организма на различные воздействия патологических факторов. Именно нарушения процессов МЦ являются одними из первых, а порой и единственными проявлениями заболевания. Сосудистый эндотелий играет важную роль в процессах свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД), фильтрационной функции почек, сократительной способности миокарда, метаболического обеспечения мозга [19]. В настоящее время самый изученный из эндотелинов — эндотелин-1 (ЭТ-1), прогностическое значение которого подтверждено исследованиями ряда авторов при различных патологиях, в том числе заболеваниях крови [3, 5].

В онкогематологической практике проблема нарушения МЦ у больных миелопролиферативными заболеваниями на фоне АГ остается малоизученной и представляет несомненный интерес.

Целью исследования явилось изучение процессов МЦ у пациентов с ИП в сочетании с АГ с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Материалы и методы

В исследование включено 76 пациентов с ИП, проходивших обследование и лечение на базе гематологического отделения клиники ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Из них мужчин — 40 человек (53 %), женщин — 36 (47 %). Медиана возраста больных составила 60,5 [52, 67] лет. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 49 больных ИП в сочетании с АГ (1-я группа, ИП + АГ). Во вторую — 27 пациентов с ИП без сопутствующей АГ (2-я группа, ИП без АГ). Диагноз АГ 1–2-й степени всем пациентам был выставлен ранее по данным анализа первичной медицинской документации. Диагноз ИП (код по МКБ X D45) у всех пациентов был верифицирован согласно ВОЗ-критериям (2008):

- большие критерии: 1) гемоглобин > 185 г/л (для мужчин), > 165 г/л (для женщин), 2) наличие мутации в тирозинкиназе JAK2;

- малые критерии: 1) морфологические признаки трехлинейной пролиферации в костном мозге, 2) субнормальный уровень сывороточного эритропоэтина, 3) рост эндогенных эритроидных колоний *in vitro*. Для диагноза ИП необходимо наличие двух больших критериев и одного малого или одного большого и любых двух малых критериев [6].

Критерии включения:

1. Пациенты с ИП, не принимающие антиагрегантные и/или антикоагулянтные препараты;
2. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Хроническая сердечная недостаточность IIБ–III стадии (классификация по Стражеско–Василенко);
2. Клинически значимые формы ишемической болезни сердца;
3. Острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до исследования;
4. Хроническая бронхолегочная патология;
5. Заболевания почек;
6. Сахарный диабет.

Все больные получали стандартную терапию по основному заболеванию (кровоопускания, эритроцитаферез) и антигипертензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. На момент включения у всех пациентов 1-й группы показатели АД соответствовали

целевым значениям: систолическое АД (САД) < 140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. в соответствии с национальными рекомендациями по лечению и обследованию лиц с АГ.

Группа контроля представлена 26 здоровыми лицами, из них 16 (61,5 %) мужчин и 10 (38,5 %) женщин. Медиана возраста составила 58,1 [51,3; 69,8] года.

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе проведено сравнение по изучаемым показателям группы пациентов с ИП и лиц группы контроля. На втором этапе — в группах пациентов с ИП + АГ и ИП без АГ.

Всем больным проводилось рутинное лабораторное исследование общего анализа крови (ОАК) с определением количества лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC) и их характеристик (MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе), тромбоцитов (PLT), уровня гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT) на геманализаторе Sysmex KX-21N (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария). Для исследования уровня ЭТ-1 методом иммуноферментного анализа был использован иммуноферментный набор (BIOMEDICA GRUPPE) для количественного определения эндотелина (1–21) человека в сыворотке крови. Диапазон измерения: 0,02–10 фмоль/мл.

Изучение МЦ проводили с помощью метода ЛДФ на анализаторе лазерной МЦ крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Анализатор лазерной МЦ крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП»). Анализатор ЛАКК-ОП предназначен для диагностики состояния МЦ крови в практическом здравоохранении. ЛАКК-ОП состоит из блока диагностики (канал ЛДФ, канал оптической тканевой оксиметрии и относительного объема эритроцитов), встроенного компьютера для регистрации и обработки диагностической информации, встроенного пульсоксиметра, световодного зонда для регистрации параметров МЦ с пальцевым фиксатором, клавиатуры, компьютерной мыши, принтера. Обследование проводили по стандартной методике, включавшей три метода диагностики: ЛДФ, оптическая тканевая оксиметрия и пульсоксиметрия. Принцип действия метода заключается в обнаружении изменений длины волны, отраженной от ритмически движущихся эритроцитов и других форменных элементов крови в микрососудистом русле. С помощью лазерных датчиков показатели снимались с подушечек указательных пальцев. Общее время проведения пробы составило 15 минут. 5 минут

осуществлялась регистрация исходного кровотока, 15 секунд — дыхательная проба, в течение следующих 3 минут 45 секунд — восстановление кровотока после пробы, трехминутная окклюзия, и в течение последующих 3 минут регистрировалось восстановление кровотока после окклюзии. Полученные результаты анализировались автоматически с помощью программного обеспечения LDF.

В ходе исследования определялись следующие показатели МЦ:

1. М [пф. ед.] — средняя перфузия за время обследования;
2. $K_v = \sigma/M \cdot 100\%$ — коэффициент вариации, отражающий состояние МЦ;
3. A_z/σ , A_n/σ , A_m/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, соответственно связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудов;
4. РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе;
5. I — индекс удельного потребления кислорода в ткани;
6. S_m — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке [20].

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета сертифицированных программ SPSS 13.0 и Stat Soft Statistica 6.1. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия — t-критерий Стьюдента. При описании признаков с распределением, отличным от нормального, указывались медиана ($V_{0,5}$), 25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й

процентиль ($V_{0,75}$) соответственно. При сравнении групп использованы методы непараметрической статистики — ранговый тест Манна–Уитни для связанных групп. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Результаты

Полученные данные показывают, что медиана длительности анамнеза ИП составляла 3 [1; 5] года. В группе пациентов ИП в сочетании с АГ медиана длительности анамнеза АГ составила 3 [2; 6] года. Следует отметить, что в 20% случаев диагноз был установлен в течение предыдущего календарного года, у 17% больных стаж заболевания составил более 10 лет.

Этап I

Данные лабораторных показателей, полученные на первом этапе исследования, представлены в таблице 1. В группе лиц с ИП получено статистически значимое повышение ряда измеряемых показателей, особенно уровня гемоглобина ($p = 0,0054$) и тромбоцитов ($p = 0,0047$) по сравнению с лицами группы контроля. Обнаружено снижение следующих показателей в группе больных ИП по сравнению с группой контроля: МСН $26,47 \pm 0,63$ и $29,39 \pm 0,33$ пг ($p = 0,0028$); МСНС $29,96 \pm 0,33$ и $32,45 \pm 0,34$ г/л

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У БОЛЬНЫХ В ГРУППЕ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Показатель	Группа ИП (n = 76)	Группа контроля (n = 26)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$5,91 \pm 0,16^*$	$4,70 \pm 0,11$
Гемоглобин, г/л	$166,37 \pm 2,74^{**}$	$143,20 \pm 2,92$
Гематокрит, %	$49,83 \pm 0,87^*$	$42,88 \pm 0,82$
MCV, фл	$86,95 \pm 1,54$	$89,53 \pm 0,73$
МСН, пг	$26,47 \pm 0,63^*$	$29,39 \pm 0,33$
МСНС, г/л	$29,96 \pm 0,33^*$	$32,45 \pm 0,34$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$8,98 \pm 0,47^{**}$	$6,66 \pm 0,22$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$439,09 \pm 23,81^*$	$243,53 \pm 9,38$

Примечание: ИП — истинная полицитемия; MCV — средний объем эритроцита; МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците; МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе; * — $p < 0,01$ — значимость различий по сравнению с группой контроля; ** — $p < 0,001$ — значимость различий по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1
У БОЛЬНЫХ В ГРУППЕ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ**

Показатель	ИП (n = 76)	Группа контроля (n = 26)
ЭТ-1, фмоль/мл	$2,89 \pm 0,49^{**}$	$1,52 \pm 0,50$
M, пф. ед.	$16,18 \pm 0,51^*$	$18,55 \pm 0,71$
Kv, %	$7,44 \pm 0,74$	$6,85 \pm 2,46$
Ан/СКО	$0,53 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,02$
Ам/СКО	$0,40 \pm 0,01^*$	$0,48 \pm 0,02$
Аэ/СКО	$0,45 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$
РКК	$153,45 \pm 13,32$	$128,04 \pm 32$
I	$24,56 \pm 5,12^*$	$30,32 \pm 3,63$
S _m	$4,09 \pm 0,44^*$	$5,26 \pm 0,37$

Примечание: ИП — истинная полицитемия; ЭТ-1 — эндотелин-1; M — средняя перфузия за время обследования; Kv — коэффициент вариации; Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, соответственно связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудов; РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе; I — индекс удельного потребления кислорода в ткани; S_m — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; * — $p < 0,01$ — значимость различий по сравнению с группой контроля; * — $p < 0,001$ — значимость различий по сравнению с группой контроля.

($p = 0,031$). Также отмечено статистически значимое увеличение ($p = 0,0024$) уровня ЭТ-1 в группе пациентов с ИП ($2,40 \pm 0,49$ фмоль/мл) в сравнении с группой контроля ($1,52 \pm 0,50$ фмоль/мл). Результаты измерения ЭТ-1 и параметров МЦ представлены в таблице 2.

Следует отметить, что показатель M, отражающий степень снижения перфузии кровотока, был ниже в группе пациентов с ИП по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля и составил $16,18 \pm 0,51$ и $18,55 \pm 0,71$ пф. ед. соответственно ($p = 0,018$). При анализе оценки коэффициента вариации различий в группе больных ИП по сравнению с контрольной группой не обнаружено. Мы констатировали тенденцию к увеличению показателя резерва кровотока в группе лиц с ИП ($153,45 \pm 13,32$) в сравнении с группой контроля ($128,04 \pm 32$). Проведенный сравнительный анализ нормированных значений амплитуд колебаний микрокровотока, связанных с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудистого тонуса, выявил тенденцию к повышению показателя Аэ/σ в группе лиц с ИП по сравнению с группой контроля. Показатель Ам/σ, отражающий миогенный компонент регуляции, у пациентов с ИП ($0,40 \pm 0,01$) был значимо ниже ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой ($0,48 \pm 0,02$). Статистически значимых различий по показателю Ан/σ получено не было. В части изучения индекса удельного потребления кислорода в ткани и индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке в группе пациентов с ИП отмечено снижение по-

казателя I ($p = 0,023$) и S_m ($p = 0,029$) по сравнению с пациентами контрольной группы.

Этап II

Данные лабораторных методов, полученные на втором этапе исследования, представлены в таблице 3. При оценке изучаемых показателей ОАК в группе 1 и группе 2 значимых различий выявлено не было. Следует обратить внимание на результаты, представленные в таблице 4. Так, у пациентов с ИП + АГ отмечено существенное повышение уровня ЭТ-1 ($p = 0,031$) по сравнению с больными группы ИП без АГ, а также с лицами группы контроля ($p = 0,00022$). При этом различий между 1-й и 2-й группами пациентов получено не было. Основываясь на результатах анализа параметров МЦ, мы выявили, что показатель M ниже в группе ИП без АГ в сравнении с группой ИП + АГ ($p = 0,038$). Была отмечена тенденция по снижению коэффициента вариации у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой больных. Также мы констатировали тенденцию к увеличению показателя РКК в обеих группах в сравнении с группой контроля, особенно выраженную в группе пациентов ИП без АГ ($167,21 \pm 19,28$). В группе больных АГ+ИП выявлен более низкий показатель Аэ/σ по сравнению с группой ИП без АГ ($p = 0,029$), а также более высокий показатель Ам/σ ($p = 0,033$). Статистически значимых различий по показателю Ан/σ получено не было. При изучении индекса удельного потребления кислорода в ткани и индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке было отмечено снижение

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ
У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ**

Показатель	ИП + АГ (n = 49)	ИП без АГ (n = 27)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$5,76 \pm 0,20$	$6,18 \pm 0,27$	$> 0,05$
Гемоглобин, г/л	$149,90 \pm 3,87$	$156,85 \pm 3,10$	$> 0,05$
Гематокрит, %	$49,78 \pm 1,19$	$49,92 \pm 1,17$	$> 0,05$
MCV, фл	$88,38 \pm 1,84$	$84,35 \pm 2,73$	$> 0,05$
MCH, пг	$26,50 \pm 0,73$	$26,41 \pm 1,20$	$> 0,05$
MCHC, г/л	$29,52 \pm 0,42$	$30,77 \pm 0,53$	$> 0,05$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$8,99 \pm 0,64$	$8,97 \pm 0,63$	$> 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$374,84 \pm 28,33$	$465,63 \pm 41,36$	$> 0,05$

Примечание: ИП — истинная полицитемия; АГ — артериальная гипертензия; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе.

Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1

Показатель	ИП + АГ (n = 49)	ИП без АГ (n = 27)	Группа контроля (n = 26)
ЭТ-1, фмоль/мл	$2,47 \pm 0,63^{\dagger}$	$2,28 \pm 0,80^{\dagger}$	$1,52 \pm 0,50$
M, пф. ед.	$18,10 \pm 0,57^{**}$	$15,61 \pm 0,93$	$18,55 \pm 0,71$
Kv, %	$6,20 \pm 0,55$	$10,02 \pm 1,74$	$6,85 \pm 2,46$
Ан/СКО	$0,52 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02$
Ам/СКО	$0,43 \pm 0,02^{*}$	$0,35 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,02$
Аэ/СКО	$0,42 \pm 0,02^{**}$	$0,50 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,02$
РКК	$145,94 \pm 17,76$	$167,21 \pm 19,28$	$128,04 \pm 32$
I	$24,87 \pm 6,40^{\dagger}$	$23,97 \pm 8,68^{\dagger}$	$30,32 \pm 3,63$
S _m	$3,75 \pm 0,48^{\dagger}$	$4,65 \pm 0,89$	$5,26 \pm 0,37$

Примечание: ИП — истинная полицитемия; АГ — артериальная гипертензия; ЭТ-1 — эндотелин-1; M — средняя перфузия за время обследования; Kv — коэффициент вариации; Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, соответственно связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной типами регуляции микрососудов; РКК — резерв микрокровотока при окклюзионной пробе; I — индекс удельного потребления кислорода в ткани; S_m — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке; * — $p < 0,05$ — значимость различий по сравнению со 2-й группой; ** — $p < 0,01$ — значимость различий по сравнению со 2-й группой; [†] — $p < 0,05$ — значимость различий по сравнению с группой контроля.

индекса S_m у больных из 1-й группы наблюдения ($3,75 \pm 0,48$) по сравнению с группой контроля ($5,26 \pm 0,37$, $p < 0,01$) и снижение индекса удельного потребления кислорода в ткани у пациентов обеих групп наблюдения по сравнению с группой контроля ($30,32 \pm 3,63$, $p < 0,01$).

При проведении корреляционного анализа в группе ИП + АГ была выявлена значимая корреляция уровня ЭТ-1 с параметром I ($r = 0,67$, $p = 0,025$).

Обсуждение

Выявленные нами клинико-анамнестические особенности группы наблюдаемых пациентов с ИП, в том числе в сочетании с АГ, подтвердили встречающиеся в литературе данные о том, что обсуждаемое заболевание чаще выявляется у лиц

старшего возраста, преимущественно у мужчин. Частота сочетания ИП с АГ по нашим данным составила 64 %, что также согласуется с данными литературы [4, 6, 8].

Результаты лабораторных показателей у пациентов с ИП отражают особенности проявления самого заболевания, в основе которого лежит гиперпролиферация эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков кроветворения. Следует отметить, что согласно результатам рандомизированного клинического исследования CUTO-PV (2013) уровень гематокрита 45–50 % повышает в 4 раза вероятность развития у пациентов с ИП смертельного исхода от сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с уровнем гематокрита менее 45 % [21]. Таким образом, мы не могли в своем исследовании пренебрегать

данными рутинного метода — ОАК. Мы видим, что у наших пациентов с ИП гематокрит составил $49,83 \pm 0,87\%$, что повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Данный показатель является диагностически значимым при ИП. Отсутствие статистически значимых различий в 1-й и 2-й группах наблюдения говорит о том, что наличие АГ ожидаемо не влияет на изменение показателей ОАК.

Изучение особенностей процессов МЦ и дисфункции эндотелия у больных ИП в сочетании с АГ представляет несомненный интерес. Доказано, что оценка содержания ЭТ-1 в плазме крови может иметь важное практическое значение при выделении групп высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, ассоциированной с ИП [22]. Особенности изменений уровня ЭТ-1, выявленные в ходе нашего исследования, подтверждают значимость данного показателя в характеристике наличия МЦ нарушений и дисфункции сосудистого эндотелия как у всех больных ИП, так и в группе больных ИП в сочетании с АГ.

Проведенный анализ показателей МЦ, полученных с помощью метода ЛДФ, позволяет нам определить тип нарушений у наблюдаемых больных. В ряде исследований описано, что при АГ чаще встречается спастический тип МЦ, который характеризуется уменьшением среднего арифметического значения перфузии и увеличением показателя резерва кровотока [3, 19]. У наблюдаемых нами пациентов из 1-й группы не отмечалось статистически значимого снижения по сравнению с контрольной группой показателя М, что, на первый взгляд, не укладывается в характеристику спастического типа. Данная особенность в сочетании с увеличением показателя резерва кровотока и нормированного значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанного с эндотелиальной регуляцией, указывает на усиление притока крови в микроциркуляторное русло у больных ИП + АГ в результате повышения скорости кровотока в примыкающих артериях. Наличие дополнительного параметра — снижения коэффициента вариации — подтверждает именно спастический тип у больных ИП в сочетании с АГ. Данная особенность не прослеживалась у пациентов с ИП без АГ, что дает нам основание полагать, что изменения в 1-й группе обусловлены наличием у пациентов сопутствующей АГ.

Выявленные изменения МЦ обусловлены следующими факторами: спазмом приносящих артериол, увеличением вязкости крови, а также особенностями, связанными с наличием у больных АГ. По данным ряда исследований доказано, что у больных АГ повышение сосудистого сопро-

тивления является ключевым звеном нарушений МЦ [3]. В ходе анализа механизмов регуляции микрососудов было определено значимое снижение показателя миогенной регуляции в общей группе больных ИП по сравнению с контрольной группой. Данный факт свидетельствует об уменьшении числа открытых прекапиллярных сфинктеров, а, следовательно, и нормально функционирующих капилляров. Особенностью является повышение Ам/σ в группе больных ИП + АГ относительно группы ИП без АГ. Возможно, это связано с отмеченным ранее повышением скорости кровотока в примыкающих артериях [20]. Усиление эндотелиального компонента регуляции в группе больных ИП без АГ говорит об увеличении притока крови через примыкающие к микроциркуляторному руслу мелкие артерии и артериолы, то есть о включении компенсаторных механизмов в ответ на изменения, вызванные самим заболеванием. Существенное понижение данного показателя в группе ИП + АГ, по сравнению с группой больных без АГ, отражает менее выраженные компенсаторные механизмы у пациентов с сопутствующей АГ.

При рассмотрении индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке было отмечено его снижение у пациентов с ИП и в 1-й, и во 2-й группах наблюдения по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об увеличении потребления кислорода в микроциркуляторном русле, обусловленном патогенетическими механизмами при ИП и не зависящем от наличия АГ.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани, по данным литературы, коррелирует с показателем Ам/δ, и при функциональных расстройствах или при компенсации индекс I и показатель Ам/δ изменяются в одном направлении (оба повышаются или снижаются). При значительных расстройствах МЦ указанная связь этих параметров может ослабевать или не наблюдаться вовсе [20]. В нашем исследовании отмечается снижение обоих показателей как в общей группе больных ИП, так и в 1-й и 2-й группах наблюдения относительно группы контроля, что указывает на работу компенсаторных механизмов в микроциркуляторном русле. Однако нами прослежена следующая особенность: у больных ИП+АГ выявлено статистически значимое увеличение показателя Ам/δ по сравнению с таковым показателем в группе ИП без АГ при статистически не различимых показателях I в данных группах. Это свидетельствует о более значительных расстройствах МЦ в группе больных ИП в сочетании с АГ.

Наличие взаимосвязи уровня ЭТ-1 с параметром I в группе пациентов с ИП в сочетании с АГ дает нам возможность использовать показатель I как диагностический критерий наличия дисфункции эндотелия у наблюдаемых пациентов. Простой неинвазивный метод ЛДФ может использоваться вместо дорогостоящего анализа для определения уровня ЭТ-1.

Следует отметить, что в настоящее время отмечается высокий уровень смертности от гематологических злокачественных новообразований, в том числе по причине возникновения у таких пациентов сердечно-сосудистых осложнений [23]. Это обуславливает высокую значимость и приоритетность будущих исследований в этом направлении.

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, учитывая небольшой размер выборки, многомерный анализ проведен не был. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как, с нашей точки зрения, необходимо проследить вклад АГ в изменения МЦ у пациентов с ИП и развитие сердечно-сосудистых осложнений у наблюдаемых больных. Возможно, дальнейшие наблюдения за большей когортой больных позволят разработать доступные для реальной клинической практики инструменты прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИП в сочетании с АГ.

Заключение

По результатам проведенного нами исследования отмечено изменение параметров МЦ, как в группе больных ИП в целом, так и среди пациентов с АГ в сравнении с группой контроля. Оценка уровня ЭТ-1 и определяемые методом ЛДФ показатели не только отражают наличие изменений в микроциркуляторном русле, обусловленных как ИП, так и сопутствующей АГ, но и позволяют судить о характере этих изменений. Данные показатели могут служить дополнительными дифференциально-диагностическими критериями при оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИП в сочетании с АГ, а также для подбора и оценки эффективности лечения, что обеспечит не только улучшение прогноза заболевания и своевременную профилактику сердечно-сосудистых событий, но и существенно повысит качество жизни данной категории пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financial support

Исследование не имело спонсорской поддержки. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью. / There was no financial support of the study that could affect the conflict of interests. All the authors took part in study, as well as in preparing paper design, and writing. Final version was approved by all the authors. The authors are responsible for the final version of the manuscript. None of the authors had any fees for the manuscript writing.

Список литературы / References

1. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9819):905–916.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865–1871.
3. Давыдкин И. Л., Бакшеев М. Г., Кириченко Н. А. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014;16(5,4):1269–1272. [Davydkin IL, Baksheev MG, Kirichenko NA. Clinical and diagnostic value of microcirculation in patients with hypertensive crisis. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014;16(5,4):1269–1272. In Russian].
4. Руководство по гематологии. Т. 3 / под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003; 416 с. [Leadership in hematology. Vol. 3. Ed. by A. I. Vorobyov. Moscow: Nyudiamed, 2003; 416 p. In Russian].
5. Давыдкин И. Л., Куртов И. В., Хайретдинов Р. К., Степанова Т. Ю., Гриценко Т. А., Кривова С. П. и др. Болезни крови в амбулаторной практике: Руководство, 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 184 с. [Davydkin IL, Kurto IV, Khairtdinov RK, Stepanova TYu, Gritsenko TA, Krivova SP et al. Blood diseases in ambulatory practice: Manual, 2nd ed. and ext. Moscow: GEOTAR Media, 2014. 184 p. In Russian].
6. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с. [Hematology: national leadership. Ed. OA Rukavitsin. Moscow: GEOTAR Media, 2015. 776 p. In Russian].
7. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. И. Л. Давыдкина, Ю. В. Щукина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 688 с. [Outpatient Therapy: A Textbook. Ed. by IL Davydkin, YV Shchukin. Moscow: GEOTAR Media, 2013; 688 p. In Russian].
8. Воробьев А. И., Аль-Ради Л. С., Андреева Н. Е. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А. И. Воробьева. М.: Литтерра, 2009. 688 с. [Vorobyov AI, Al-Radi LS, Andreeva NE. Rational pharmacotherapy and other diseases of the blood system: guidelines for clinicians. Under the general editorship AI Vorobyov. Moscow: Litterra, 2009. 688 p. In Russian].
9. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL

tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344(14):10381042.

10. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature.* 2005;434 (7037): 1144–1148.

11. Zhao R, Xing S, Li Z, Li Q, Krantz SB, Zhao ZJ. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem.* 2005;280(24):22788–22792.

12. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2001; 576 с. [Clinical oncohematology: A Guide for Physicians. Ed. MA Volkova. Moscow: Medicine, 2001; 576 p. In Russian].

13. Козлова Н. С. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции у больных истинной полицитемией (обзор литературы). Аспирантский вестник Поволжья. 2014;1–2:50–52. [Kozlova NS. Current state of endothelial dysfunction in patients with polycythemia vera (literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya = Bulletin of PhD students of Povolzhie.* 2014;1–2:50–52. In Russian].

14. Landoli R, Gennaro LD, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109 (6):2446–2452.

15. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002;100 (13):4272–4290.

16. Kolesnikova I, Roitman E, Roumyantsev S, Davydkin IL, Kozlova NS, Limareva LV et al. Hemorheologic disturbances is venous thromboembolism risk factor in children with acute lymphoblastic leukemia (pilot study). *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 3):104.

17. Vayá A, Suescun M. Hemorheological parameters as independent predictors of venous thromboembolism. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1–2):131–141.

18. Давыдкин И. Л., Кондурцев В. А., Степанова Т. Ю., Бобылев С. А. Основы клинической гемостазиологии: монография. Самара: ОФОРТ, 2009. 436 с. [Davydkin IL, Kondurtsev VA, Stepanova TY, Bobylev SA. *Fundamentals of Clinical Hemostasis: a monograph.* Samara: OFORT, 2009. 436 p. In Russian].

19. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32 (Suppl 2):5314–5321.

20. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. 256 с. [Laser Doppler flowmetry blood microcirculation. Guidelines for doctors. Ed. by AI Krupatkin, VV Sidorov. Moscow: Medicine, 2005. 256 p. In Russian].

21. Давыдкин И. Л., Бакшеев М. Г., Кириченко Н. А. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014;16(5,4):1269–1272. [Davydkin IL, Baksheev MG, Kirichenko NA. Clinical and diagnostic value of microcirculation in patients with hypertensive crisis. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2014;16(5,4):1269–1272. In Russian].

22. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1): 22–33.

23. Степченко М. А. Показатели эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией. Вестн. новых мед. технологий. 2007;14(3):88–90. [Stepchenko MA. Indicators of endothelial function in patients with arterial hypertension associated with polycythemia vera. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii =*

Bulleten of the Novel Medical Technologies. 2007;14(3):88–90. In Russian].

24. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005;23 (10):2224–2232.

Информация об авторах

Давыдкин Игорь Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе, директор Научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области;

Козлова Наталья Сергеевна — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России;

Золотовская Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ, заведующая взрослым поликлиническим отделением ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 9»;

Ройтман Евгений Витальевич — доктор биологических наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Author information

Igor L. Davydkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University, Director, Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Therapy, Samara State Medical University;

Natalia S. Kozlova, MD, Assistant, Department of Hospital Therapy with Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University;

Irina A. Zolotovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy with a Course of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University, Samara City Outpatient Clinic № 9;

Evgenij V. Roitman, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005-036.22

Острые нарушения мозгового кровообращения на Севере — семилетний опыт использования территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми

Г. О. Пенина, А. С. Заславский

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Пенина Галина Олеговна,
ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда
России, Большой Сампсониевский пр.,
д. 11/12, Санкт-Петербург,
Россия, 194044.
Тел.: +7(904)631-10-03.
E-mail: penkina.ru@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
02.09.16 и принята к печати 04.12.16.

Резюме

Актуальность. Сосудистые заболевания головного мозга представляют важнейшую медико-социальную проблему, так как занимают одно из первых мест в структуре общей смертности и инвалидности населения в России. Целью настоящей работы являлось изучение демографических показателей, структуры и факторов риска мозгового инсульта по данным территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми. **Материалы и методы.** Методом поперечного исследования нами проанализировано 15496 случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), внесенных в территориально-популяционный Регистр инсульта Республики Коми в течение 83 месяцев. **Результаты.** В группе преобладают женщины. Среди пациентов с ОНМК наибольшее число больных было зарегистрировано весной. По месяцам различия статистически значимы — наибольшее число пациентов отмечено в январе. Первое место среди факторов риска ишемического ОНМК занимает артериальная гипертензия (АГ), среди пациентов с АГ наблюдается значимое преобладание женщин. Пациенты с АГ значимо старше, чем пациенты с нормальным уровнем артериального давления. То же самое можно сказать и о пациентах с кардиологической патологией. ОНМК по ишемическому типу встречаются в 10 раз чаще, чем ОНМК по геморрагическому типу. Смертность от геморрагического ОНМК превышает смертность от ишемического в 5 раз. **Заключение.** Число инсультов, выявляемых в республике Коми, постепенно снижается. Летальность от инсульта в целом также медленно падает.

Ключевые слова: инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, фактор риска, смертность, Республика Коми

Для цитирования: Пенина Г. О., Заславский А. С. Острые нарушения мозгового кровообращения на Севере — семилетний опыт использования территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми. Артериальная гипертензия. 2016; 22(6): 620–628. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-620-628.

Ischemic stroke in inhabitants of the European North: analysis of the risk factors

G. O. Penina, A. S. Zaslavskiy

St Petersburg University of Advanced Medical Expert Training,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galina O. Penina, St Petersburg
University of Advanced Medical Expert
Training, 11/12 Bol'shoy Sampsonievskiy
avenue, St Petersburg, 194044, Russia.
Phone: +7(904)631-10-03.
E-mail: penkina.ru@rambler.ru

Received 2 September 2016;
accepted 4 December 2016.

Abstract

Background. Cerebrovascular diseases are the major medical and social problem, since they take one of the first places in the structure of total mortality and disability in Russia. **Objective.** The objective of our study was to assess the demographics, structure and risk factors of stroke based on the territorial population stroke Komi Register. **Design and methods.** We analyzed 15,496 cases of stroke included in the geographically-stroke population register within 83 months by the method of a cross-sectional study. **Results.** Women are predominant in this group. Among patients with acute cerebrovascular disorders the majority of patients were hospitalized in spring. The distribution by the months showed significant differences — the largest number of patients were hospitalized in the Republic of Komi in January. The most frequent risk factor is arterial hypertension (HTN), with significant predominance of women among HTN patients. However, HTN patients are significantly older than normotensive subjects. Similar trend was found for other cardiac pathology. Ischemic stroke occurs 10 times more often than hemorrhagic stroke. Mortality related to hemorrhagic stroke is 5-fold higher than the mortality rate from ischemic stroke. **Conclusions.** The number of strokes, identified in the Komi Republic is gradually reducing. The mortality rate associated with stroke is slowly falling.

Key words: stroke, cerebrovascular event, risk factors, mortality rate, the Republic of Komi

For citation: Penina GO, Zaslavskiy AS. Ischemic stroke in inhabitants of the European North: analysis of the risk factors. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):620–628. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-620-628.

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга представляют важнейшую медико-социальную проблему, так как занимают одно из первых мест в структуре общей смертности и инвалидности населения, как в России, так и в мире [7, 9, 11]. По данным Всемирной федерации неврологических сообществ ежегодно в мире регистрируется около 15 миллионов инсультов. Актуальность изучения данной проблемы обусловлена тяжестью заболевания, ведущей в большинстве случаев к утрате трудоспособности и первичной инвалидизации пациентов [2]. Ежегодно в нашей стране инсульт

переносят более 450 000 человек, что составляет 340 случаев на 100 тысяч человек в год [1]. Группу повышенного риска развития инсультов составляют лица старше 55 лет, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [6, 3]. Хотя в последнее время в России и в ряде развитых стран Европы наметилось снижение заболеваемости инсультом, ожидается, что через 20 лет, главным образом из-за старения населения, общее число лиц с ОНМК увеличится на 11 % [5, 10]. Высокая частота встречаемости ОНМК, инвалидности и смертности после перенесенного инсульта, значительное «омоложение» последнего указывают на насущную

необходимость изучения этой патологии у лиц молодого трудоспособного возраста, в особенности проживающих в республике Коми — в районах Крайнего Севера с низкой плотностью населения, атипичной фотопериодикой и низкой доступностью медицинской помощи [4, 8].

Целью настоящей **работы** явилось изучение демографических показателей, структуры и факторов риска мозгового инсульта по данным территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми. Проспективное исследование инсульта в республике мы проводим в течение 7 лет, данная работа является продолжением серии наших публикаций на данную тему.

Материалы и методы

Методом поперечного исследования нами проанализировано 15496 случаев ОНМК, внесенных в территориально-популяционный Регистр инсульта Республики Коми в течение 83 месяцев (ноябрь 2007 года — октябрь 2014 года). Территориально-популяционный Регистр инсульта Республики Коми был создан Приказом Министерства здравоохранения Республики Коми от 27.07.2007 № 7/134 «О введении Регистра инсульта в Республике Коми» на основании анкеты, рекомендованной Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом (NABI), предполагавшей, помимо прочего, учет большинства известных факторов риска, числа нейровизуализационных исследований и тому подобное. Программа Регистра была разработана специалистами Республиканского медико-аналитического центра и внедрена на территории республики. Регистр включает в себя все зарегистрированные случаи инсульта в Республике Коми, формируется на основании данных, поступающих из всех лечебно-профилактических учреждений республики (не только специализированных сосудистых отделений и центров, но и поликлинических учреждений, центральных районных больниц и других), подведомственных Министерству здравоохранения. Данные вносятся в Регистр по состоянию на 21-е сутки (в рекомендациях NABI 21–24-е), охватывая, таким образом, острейший и острый периоды ОНМК и максимально исключая танатогенез, связанный с сопутствующей патологией. Обезличенные данные в базу Регистра сливаются ежеквартально на протяжении всего времени наблюдения и хранятся в программе Регистра с возможностью формирования отчетности в соответствии со статистическими формами Минздрава, а также с возможностью их выгрузки и последующего анализа, в том числе в динамике. Таким образом, информа-

ция, содержащаяся в Регистре, представляет собой практически генеральную совокупность всех случаев инсульта у взрослого населения Республики Коми. Из них 12422 случая составили диагностированные ишемические ОНМК. Пациенты были разделены нами по возрасту на три основные группы: до 40 лет, от 41 до 60 лет и старше 60 лет (соответственно 1-я, 2-я и 3-я возрастные группы). Кроме того, отдельно был проведен анализ ишемических ОНМК у пациентов пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Среди факторов риска в Регистре учитывались артериальная гипертензия (АГ), курение, сопутствующие заболевания сердца, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное напряжение (стресс), а также, начиная с 2009 года, употребление алкоголя. Анализ результатов исследования строился на принципах доказательной медицины [12].

Статистическая обработка проводилась методами параметрической и непараметрической статистики в операционной среде Microsoft Windows 10 при помощи программ Statistica, BIOSTAT и Microsoft Excel. Рассчитывались средние значения и их ошибки, критерии Стьюдента, Фишера, Манна–Уитни, хи-квадрат, оценивалась значимость показателей (p) [9]. Аналогичные исследования в Республике Коми ранее не проводились.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения с ноября 2007 года по октябрь 2014 года в Регистр внесены данные 15463 пациентов с установленным диагнозом ОНМК и известным возрастом. Возраст 33 пациентов остался неизвестным, таким образом, всего в Регистре на момент исследования содержались данные о 15496 пациентах. Средний возраст пациентов с инсультом составил $64 \pm 12,6$ года. Среди них 526 человек (3,4%) были в возрасте до 40 лет. В возрасте 41–60 лет в Регистр включено 5884 пациента (38%). Старше 60 лет — 58,4% лиц с инсультом. Возраст остальных пациентов не установлен. Можно отметить, что более половины пациентов относятся к лицам пожилого и старческого возраста. Среди изучаемых пациентов с ОНМК значимо ($p < 0,001$) преобладают женщины (8079 человек, 52,1%), гендерный индекс 1,09:1. Средний возраст мужчин с ОНМК составил, по данным Регистра инсульта, $60,4 \pm 11,7$ года, средний возраст женщин — $67,2 \pm 12,6$ года, то есть женщины оказались существенно старше ($p < 0,001$). Заметим, что, несмотря на преобладание в целом среди пациентов с инсультом женщин, в возрастной группе до 40 лет число пациентов мужского пола с ОНМК превос-

ходит долю пациентов женского пола более чем в полтора раза ($p < 0,05$). Схожая пропорция наблюдается в возрастной группе 41–60 лет. В то время как среди пациентов старше 60 лет наблюдается значимое ($p < 0,05$) преобладание женщин (более чем в полтора раза), и это притом, что в данную возрастную категорию попадают 58,4% лиц с инсультом. Пациенты с геморрагическим инсультом (субарахноидальное кровоизлияние (САК), внутримозговые кровоизлияния) составили 15,3% от числа пациентов за весь период наблюдения, пациенты, перенесшие ишемический инсульт, — 80,2%, остальные пациенты перенесли инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт. В этом отношении наши данные не расходятся с данными Всемирной организации здравоохранения, указывающими на то, что 80–85% перенесенных инсультов составляют ишемические ОНМК. Соотношение церебральных ишемий и геморрагий среди пациентов Регистра составило, таким образом, 5,24:1, со статистически значимым преобладанием ишемических ОНМК ($p < 0,001$). Первичные пациенты составили 65,6% от общего числа лиц с инсультом, повторные ОНМК были зафиксированы у 3244 пациентов. Среди пациентов с повторным ОНМК распределение по полу оказалось следующим: 1695 (52,3%) женщин и 1549 мужчин, гендерный индекс 1,09:1 ($p < 0,05$). Среди пациентов с повторным инсультом лица с церебральной ишемией составили 86,5%, ишемические ОНМК отмечены практически в 10 раз чаще, нежели геморрагические. Обусловлено это не в последнюю очередь тем, что смертность среди пациентов с геморрагическим инсультом превышает смертность среди пациентов с ишемическим инсультом более чем в 5 раз, что в большинстве случаев исключает вероятность повторного инсульта. Данные о пациентах с ишемическим и геморрагическим ОНМК будут рассмотрены нами ниже.

По имеющимся в Регистре данным, пациенты, выжившие в течение 21 дня, составили 75,5%, умершие — 19,4%, остальные были выписаны из стационаров ранее 21-го дня, и сведения о них в Регистре отсутствуют. Таким образом, умершие составляют 20,5% от числа пациентов с известным на 21-е сутки исходом. Летальность от инсульта по Республике Коми составила, по данным Регистра, 19,4%. Изучение данных о распределении по месяцам показывает, что больше всего пациентов с ОНМК в течение года отмечено в январе. Оценка сезонности распределения выявила, что значимо ($p < 0,05$) большее число пациентов с ОНМК регистрируется в весенний период (28,6%). Летом наблюдается существенное (по сравнению с весной,

$p < 0,001$) снижение числа пациентов с ОНМК. Данная тенденция прослежена нами на протяжении всех семи лет наблюдения. Среди факторов риска у анализируемой группы пациентов с инсультами значимо ($p < 0,001$) преобладает АГ, отмеченная у 14438 пациентов (93,2%). Сопутствующие заболевания сердца выявлены у 40,4% больных инсультом. Дислипидемические нарушения обнаружены у 36,6% пациентов. Курение как фактор риска отмечено в 30,3% случаев. Фибрилляция предсердий встречалась у 19,3% пациентов. У меньшего количества пациентов (15,8%) отмечался сахарный диабет. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 11,5% пациентов с инсультом. Связь заболевания с перенесенным стрессом отмечает только 8,4% больных.

При рассмотрении группы пациентов с ишемическим инсультом выявлено: за период наблюдения (ноябрь 2007 года — октябрь 2014 года) в Регистр внесено 12422 человека с установленным диагнозом ОНМК ишемического типа, в течение 2007–2008 года — 1843 человека, в течение 2009 года — 1942 человека, в течение 2010 года — 2015 человек, в течение 2011 года — 1857 человек, в течение 2012 года — 2018 человек, в течение 2013 года — 1582 человека, в течение 2014 года — 1051 человек (в связи с возникшими организационными проблемами данные за последний квартал 2014 года отсутствуют). Средний возраст пациентов с ишемическим инсультом составил $64,8 \pm 12,4$ года. Среди них 332 человека (2,7%) было в возрасте до 40 лет. В возрасте 41–60 лет в Регистре 4450 пациентов (35,8%). О 24 пациентах нет данных в Регистре. Все остальные пациенты с ишемическим инсультом — 7616 человек (61,3%) — были старше 60 лет. Самому молодому пациенту, внесенному в Регистр, было 19 лет, самому пожилому — 100 лет. Среди изучаемых пациентов с ОНМК ишемического типа значимо ($p < 0,01$) преобладают женщины (6467 человек, 52,1%), гендерный индекс 1,09:1. Средний возраст мужчин с ишемическим ОНМК составил, по данным Регистра инсульта, $61,1 \pm 11,4$ года, средний возраст женщин — $68 \pm 12,2$ года, то есть женщины существенно старше ($p < 0,001$). Первичные пациенты составили 64,3% от общего числа больных, повторные ишемические инсульты были зафиксированы у 2806 пациентов (документированных повторных — 2520 случаев). Среди пациентов с повторным ишемическим ОНМК — 1463 (52,1%) женщины и 1343 мужчины, гендерный индекс 1,09:1. Средний возраст пациентов, повторно перенесших ишемический инсульт, составил $66,3 \pm 11,2$ года, тогда как средний возраст первичных пациентов колебался в пределах $64,1 \pm 12,7$ года ($p < 0,001$).

Нейровизуализационное исследование (компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография) проводилось, по данным Регистра, только 5789 пациентам (52,9%). Во всех остальных случаях диагноз был выставлен исключительно на основании клинических данных. По имеющимся в Регистре сведениям, пациенты с ишемическим инсультом, выжившие в течение 21 дня, составили 80,3 % (9972 человека), умершие — 8,8 % (1099 человек), остальные (10,9%) были выписаны ранее 21-го дня, и сведения о них в Регистре отсутствуют. Таким образом, умершие составляют 9,9% от числа пациентов с известным на 21-е сутки исходом. Летальность от инсульта составила, по данным Регистра, 8,8%. Изучение данных о распределении случаев инсульта по месяцам показывает, что больше всего пациентов с ОНМК ишемического типа — 10,4 %, 1293 человека — в течение года госпитализировано в январе, наименьшее число — 7,2 %, 889 человек — в июне ($p < 0,05$). Оценка сезонности распределения выявила, что наибольшее число пациентов с ишемическим инсультом регистрируется в весенний период (28,5%), различия между весенним и летним периодами статистически значимы ($p < 0,05$).

Пациенты с АГ — 11655 человек — составляют 93,8% от числа лиц с ишемическим инсультом. У остальных АГ не зафиксирована. В группе пациентов с АГ 6169 женщин, 5486 мужчин (гендерный индекс 1,12:1, несколько выше, чем в целом в группе пациентов с церебральной ишемией). Средний возраст женщин с АГ, являющейся фактором риска, — 68,9, а мужчин — 61,4 года, как и в целом в группе пациентов с ишемическим инсультом. Однако интересно, что средний возраст пациентов с АГ составил $65,3 \pm 12$ года, что значительно ($p < 0,01$) выше, чем средний возраст пациентов, у которых АГ не выявлялась, — $55,9 \pm 14,9$ года. У пациентов с АГ повторные ОНМК отмечены у 22,9%, что выше частоты повторных ОНМК в группе без АГ ($p < 0,05$). Среди пациентов, имеющих в качестве фактора риска кардиологическую патологию, 2273 мужчины — 43%, остальные 57% — женщины. Средний возраст пациентов этой группы $69,1 \pm 11,1$ года, что существенно больше, чем в целом в группе с острой церебральной ишемией, и значительно выше, чем у лиц без сопутствующей кардиальной патологии ($61,2 \pm 12,1$, $p < 0,001$). При сопутствующей кардиальной патологии частота повторных ОНМК составила 26,7%, что значительно выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов без кардиологической патологии. Курящие пациенты в большинстве своем (3264 человека — 87,7%) являются мужчинами. Средний возраст курящих пациентов

$58,2 \pm 10,9$ года, тогда как некурящих — $67,6 \pm 11,9$ года ($p < 0,001$). Анализ, проведенный с учетом пола пациентов, показывает, что средний возраст курящих мужчин составляет $58,3 \pm 10,6$ года, а курящих женщин — $57,6 \pm 12,4$ года ($p < 0,001$). И курящие мужчины, и курящие женщины с ишемическим инсультом значимо ($p < 0,05$) моложе, чем в целом в группе пациентов с ишемическим инсультом, при этом курящие женщины более чем на 10 лет моложе, чем в среднем женщины в группе. Частота повторных ОНМК ишемического типа у курящих пациентов составила 20,5%, что несколько ниже, чем у некурящих пациентов. По данным Регистра, у 2601 пациента с ишемическим ОНМК зафиксирована фибрилляция предсердий. Среди больных с аритмией 924 мужчины (35,5%), женщин — 64,5%. Средний возраст пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт, составил $72 \pm 10,1$ года, при этом средний возраст мужчин — $67,8 \pm 10,9$ года, что значительно меньше среднего возраста женщин — $74,4 \pm 8,8$ года ($p < 0,01$). В среднем пациенты с фибрилляцией предсердий на 8 лет старше, чем в целом больные с ишемическим инсультом ($p < 0,001$) и на 10 лет старше, чем пациенты без аритмии ($p < 0,001$). Среди пациентов с фибрилляцией предсердий у 734 в анамнезе регистрировался инсульт (28,2%), что значимо ($p < 0,01$) отличается от частоты повторных ОНМК в группе без аритмий. Сахарный диабет диагностирован у 2161 пациента с ишемическим инсультом, их средний возраст $67,3 \pm 10,4$ года, что существенно больше, чем у пациентов без сахарного диабета ($p < 0,001$). Среди этих пациентов значимо преобладают женщины, гендерный индекс 2,09:1, которые в среднем на 6 лет старше мужчин ($p < 0,001$). Частота повторных ишемических ОНМК среди пациентов с сахарным диабетом 27%, что несколько выше, чем в группе больных с ишемическим инсультом в целом. Инфаркт миокарда ранее перенесли 1585 пациентов с ОНМК ишемического типа, среди них преобладают мужчины (55%, $p < 0,05$). Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе значимо ($p < 0,001$) старше таковых, не переносивших инфаркт, женщины с инфарктом в среднем на 9 лет старше мужчин ($p < 0,001$). Повторные ОНМК отмечены у 479 (30,2%) пациентов с инфарктом в анамнезе, что значимо чаще, чем среди пациентов, не перенесших инфаркт ($p < 0,001$). Дислипидемические нарушения выявлены у 4856 пациентов с ишемическим инсультом. Гендерный индекс в этой группе равен 1,2:1, с преобладанием женщин. Средний возраст пациентов в этой группе $65,3 \pm 11,8$ года. Повторные ОНМК встречаются в 22,7% случаев (1102 пациента).

Среди всех пациентов с ОНМК ишемического типа, внесенных в Регистр, все перечисленные факторы риска отсутствуют у 191 человека. Гендерный индекс в этой группе 1,4:1, с преобладанием женщин. Средний возраст больных — $54,4 \pm 14,1$ года, почти на 10 лет моложе, чем в целом в группе с ишемическим инсультом, при этом мужчины несколько старше, чем женщины. Повторные ОНМК зафиксированы здесь у 39 пациентов (20,4%), из них 3 неподтвержденных. Пациентов, у которых отмечены несколько факторов риска (АГ, курение, болезни сердца, дислипидемические расстройства и инфаркт миокарда в анамнезе) в Регистре 238 человек. В этой группе преобладают мужчины, женщин среди пациентов с перечисленными факторами риска только 22 (9,3%). Несмотря на это, средний возраст пациентов этой группы $62,3 \pm 9,8$ значительно не отличается от среднего возраста всех пациентов с острой церебральной ишемией и достоверно превышает возраст пациентов, не имеющих, согласно Регистру, ни одного из учтенных факторов риска ($p < 0,01$). Повторные ОНМК в этой группе отмечены у 64 пациентов (27%), из них 12 неподтвержденных, что существенно отличается от частоты повторных ишемических инсультов в целом по группе ($p < 0,05$), но не отличается значимо от таковой частоты в группе без факторов риска.

При изучении материалов Регистра нами получены следующие данные о пациентах, перенесших геморрагический инсульт: за период наблюдения (ноябрь 2007 года — октябрь 2014 года) в территориально-популяционный Регистр инсульта Республики Коми внесено 2370 человек с установленным диагнозом ОНМК по геморрагическому типу. Пациенты с геморрагическим инсультом (САК, внутримозговые кровоизлияния) составили 15,3% от числа внесенных в Регистр за весь период наблюдения. Средний возраст пациентов с геморрагическим инсультом составил $59,8 \pm 13,0$ года. Среди них 161 человек (6,8%) был в возрасте до 40 лет включительно. В возрасте 41–60 лет — 1043 пациента (48,9%). 44% были старше 60 лет. О возрасте остальных больных с геморрагическим инсультом (8 человек) нет данных в Регистре. Среди изучаемых пациентов с ОНМК достоверно преобладают женщины. Число мужчин 1130, женщин — 1240, гендерный индекс 1,1:1. Средний возраст мужчин с геморрагическим ОНМК составил, по данным Регистра инсульта, $56,7 \pm 11,9$ года, средний возраст женщин — $62,6 \pm 13,4$ года, то есть женщины достоверно старше ($p < 0,001$). Нейровизуализация проведена в 54,1% случаев. По имеющимся в Регистре данным, пациенты, выжившие в течение 21 дня, составили 52,9%, умершие — 44,9%, остальные —

2,2% (53 человека) были выписаны ранее 21 дня, и сведения о них в Регистре отсутствуют. Таким образом, смертность от геморрагических инсультов составляет 45,9% от числа пациентов с известным на 21-е сутки исходом. Изучение данных о распределении госпитализации по месяцам показывает, что больше всего пациентов с геморрагическим ОНМК в течение года зарегистрировано в январе.

Пациенты с АГ — 2152 человек — составляют 90,8% от числа больных с геморрагическим инсультом (значимо преобладают, $p < 0,001$). Еще у 172 человек АГ не зафиксирована. В группе пациентов с АГ 1137 женщин, 1015 мужчин (гендерный индекс 1:1,12, примерно такой же, как и в целом в группе пациентов с геморрагическим ОНМК). Средний возраст женщин, имеющих АГ как фактор риска, — около 63,8 года, а мужчин — около 57,9 года. Интересно, что средний возраст пациентов с АГ составил 61 ± 12 лет, что значимо ($p < 0,001$) выше, чем средний возраст пациентов, у которых АГ не выявлялась — $46,7 \pm 16,1$ года. У пациентов с АГ повторные геморрагические ОНМК отмечены у 13%, что значимо не отличается от значения в группе пациентов без АГ. Среди пациентов, имеющих в качестве фактора риска кардиологическую патологию, 329 мужчин — 45,5%, остальные 54,2% — женщины. Средний возраст пациентов этой группы $66,3 \pm 11,2$ года, что, безусловно, больше, чем в целом в группе с острыми церебральными геморрагиями и значимо выше, чем у лиц без сопутствующей кардиальной патологии ($56,9 \pm 12,7$ года, $p < 0,001$). При сопутствующей кардиальной патологии частота повторных ОНМК составила 14,9%, что выше, чем в группе без сопутствующей кардиальной патологии. Курящие пациенты в большинстве своем (640 из 765 человек — 83,7%) являются мужчинами. Средний возраст курящих пациентов $54,1 \pm 11,1$ года, тогда как некурящих — $63,2 \pm 12,9$ года (некурящие старше, $p < 0,001$). Анализ, проведенный с учетом пола пациентов, показывает, что средний возраст курящих мужчин составляет $54,7 \pm 10,8$ года, а курящих женщин — $51,5 \pm 11,9$ года ($p < 0,05$). И курящие мужчины, и курящие женщины с геморрагическим инсультом значимо ($p < 0,05$) моложе, чем в целом в группе пациентов с геморрагическим инсультом, при этом курящие женщины более, чем на 10 лет моложе, чем в среднем женщины в группе. Частота повторных ОНМК геморрагического типа у курящих пациентов составила 9,9%, что достоверно ниже, чем у некурящих пациентов ($p < 0,01$). По данным Регистра у 262 пациентов с геморрагическим ОНМК зафиксирована мерцательная аритмия. Среди больных с аритмией 112 мужчин

(42,7%), женщин соответственно — 57,3%. Средний возраст пациентов с мерцательной аритмией, перенесших геморрагический инсульт, составил $68,9 \pm 10,9$ года, при этом средний возраст мужчин — $64,9 \pm 12,9$ года — значимо ($p < 0,001$) меньше среднего возраста женщин — $71,8 \pm 10,5$ года. В среднем пациенты с мерцательной аритмией и геморрагическим ОНМК на 9 лет старше, чем больные геморрагическим инсультом ($p < 0,001$), и на 10 лет старше, чем пациенты без аритмии ($p < 0,001$). Среди пациентов с фибрилляцией предсердий у 47 был инсульт в анамнезе (17,9%), что значимо выше частоты повторных ОНМК в группе пациентов без фибрилляции предсердий. Сахарным диабетом страдают 214 пациентов с геморрагическим инсультом, их средний возраст $65,6 \pm 10,1$ года, значимо больше, чем у пациентов без диабета ($p < 0,001$). Среди этих пациентов значимо ($p < 0,05$) преобладают женщины, гендерный индекс 2,01:1. Частота повторных геморрагических ОНМК среди пациентов с диабетом — 15,4%, значимо не отличается от группы больных с геморрагическим инсультом в целом. Инфаркт миокарда ранее перенесли 143 пациента с ОНМК геморрагического типа, среди них преобладают мужчины (57,3%, $p < 0,05$). Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе значимо ($p < 0,001$) старше таковых, не переносивших инфаркт, женщины с инфарктом в среднем на 8 лет старше мужчин ($p < 0,05$). Повторные ОНМК отмечены у пациентов с инфарктом в анамнезе (21%), что значимо выше по частоте, чем у пациентов без инфаркта миокарда. Дислипидемические расстройства имелись у 659 пациентов изучаемой группы больных с геморрагическим инсультом. Их средний возраст составил $62,1 \pm 11,3$ года, в группе больше женщин, чем мужчин ($p < 0,001$), гендерный индекс 1,41:1. Частота повторных ОНМК в этой группе 14,4%, что значимо выше, чем у пациентов без дислипидемических нарушений.

Среди всех пациентов с ОНМК геморрагического типа, внесенных в Регистр, все перечисленные факторы риска отсутствуют у 74 человек. Гендерный индекс в этой группе 1,43:1, с преобладанием женщин. Средний возраст больных — $45,1 \pm 17,3$ лет, что на 14 лет меньше, чем в целом в группе с геморрагическим инсультом, при этом мужчины на 2 года моложе, чем женщины. Повторные ОНМК зафиксированы здесь у 10 пациентов (13,6%). Пациентов, у которых отмечены несколько факторов риска (АГ, курение, болезни сердца и инфаркт миокарда в анамнезе) в Регистре 39 человек. В группе есть только одна женщина. Несмотря на это, средний возраст пациентов этой группы $60,6 \pm 10,9$ года значимо не отличается от среднего

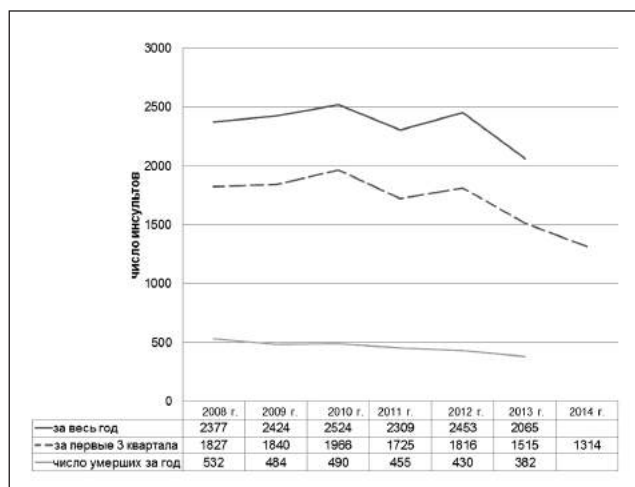
возраста всех пациентов с геморрагическим инсультом и превышает возраст пациентов, не имеющих, согласно Регистру, ни одного из учтенных факторов риска. Повторные ОНМК в этой группе отмечены у 2 пациентов (5,1%), что не отличается значимо от частоты повторных геморрагических инсультов в целом и в группе без факторов риска.

Пациенты с САК составляют 15,7% от всех пациентов с геморрагическими ОНМК и 2,3% от всех пациентов с инсультом. При этом повторные САК зафиксированы только у 35 пациентов — 9,9% от общего числа САК. Средний возраст пациентов с САК составил $55,8 \pm 14,4$ года, женщины достоверно старше ($p < 0,01$). В течение 21 дня выжило 64,2% пациентов с САК, 32,4% умерло, об остальных (12 человек) в Регистре отсутствует информация, так как они были выписаны ранее. Наибольшее число пациентов с САК (11,8%, 42 человека) было зарегистрировано в январе, в то время как в июле было зафиксировано 18 случаев САК. Среди факторов риска у пациентов с САК, как и во всей группе геморрагических ОНМК, лидирует АГ (79,7%). На втором месте по частоте находится курение — у 32,4% обследованных.

Пациенты с внутримозговым кровоизлиянием составляют 78,9% от всех пациентов с геморрагическими ОНМК и 12,1% от всех пациентов с инсультом. При этом повторные внутримозговые кровоизлияния зафиксированы у 247 пациентов (13,2% от общего числа). Средний возраст пациентов с внутримозговым кровоизлиянием составил $60,5 \pm 12,6$ года, при этом средний возраст мужчин $57,4 \pm 11,6$ года, а женщин — $63,3 \pm 12,9$ года, то есть женщины оказались также старше ($p < 0,001$). В течение 21 дня выжило 51,8% пациентов с кровоизлиянием, 46,2% умерло, об остальных (37 человек) в Регистре отсутствует информация, так как они были выписаны раньше. Наибольшее число пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (11,2%, 210 человек) было отмечено в январе. Внутримозговые кровоизлияния весной отмечены чаще, чем летом ($p < 0,001$). Среди факторов риска у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями АГ выявлена у 93,2%. На втором месте по частоте — кардиологическая патология (32,3%), на третьем — курение (у 31,8% обследованных).

Вследствие технических трудностей мы не имели возможности получить данные территориально-популяционного Регистра инсультов Республики Коми за четвертый квартал 2014 года. По этой причине мы будем говорить о динамике количества выявленных ОНМК за 7 лет, используя данные за первые три квартала 2014 года. На рисунке представлены: 1) динамика числа инсультов в течение

Рисунок. Динамика числа острых нарушений мозгового кровообращения, а также случаев смерти от острых нарушений мозгового кровообращения за 7 лет использования Регистра инсульта Республики Коми



года за 6 лет; $n = 2$ динамика числа инсультов, выявленных за первые три квартала каждого года, за семь лет. Как видно на графике, можно отметить две тенденции. Первая состояла в росте количества выявленных случаев инсульта с 2008 по 2010 годы. В это время Республика Коми активно включилась в реализацию государственной программы по борьбе с инсультом, в Республике Коми был создан территориально-популяционный Регистр инсульта, было установлено современное диагностическое оборудование, прошли обучение специалисты, как следствие — выросла выявляемость ОНМК. Вторая тенденция состоит в снижении числа установленных инсультов с 2010 по 2013 годы, а если учесть динамику за первые 3 квартала 2014 года, можно прогнозировать схожий спад числа диагностированных инсультов и в 2014 году, несмотря на увеличение количества инсультов в 2012 году, когда их число, хотя и возросло, но все же не достигло уровня 2010 года. По данным за 2010 год (наибольшее число выявленных случаев ОНМК) в Республике Коми проживало 901189 человек, таким образом, число инсультов составило 280 на 100 тысяч человек в год. По данным за 2013 год число инсультов составило 235 на 100 тысяч человек в год. Таким образом, мы видим, что снижение количества инсультов определяется не только снижением населения в Республике Коми, а и действительно снижением заболеваемости. Также нами была рассчитана летальность от инсульта за период с 2008 по 2013 год, и следует отметить, что летальность от инсульта в целом снижается, однако не очень явно. В частности, до 2013 года динамика летальности инсульта в целом повторяла динамику числа инсультов:

максимум отмечен в 2008 году (22,4%), снижение — в 2009-м, а затем в 2010 году (20% и 19,5% соответственно), увеличение в 2011 году (19,7%), снижение в 2012 году (17,5%); однако в 2013 году мы наблюдаем рост летальности от инсульта до 18,5%, не превышающий, однако, показателей 2011 года. По нашему мнению, процесс в целом можно описать как достаточно устойчивое снижение летальности от инсульта.

Заключение

Таким образом, оценка данных территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми показала, что среди них большая часть — практически 60% — лица пожилого и старческого возраста. Среди изучаемых пациентов с ОНМК преобладают женщины, и они существенно старше мужчин. Первичные пациенты составили 65,6% от общего числа лиц с инсультом. В январе (после новогодних праздников) наблюдается значимый рост числа пациентов, переносящих ОНМК. Также весной наблюдается значимое (в сравнении с летом) увеличение числа пациентов с ОНМК.

У пациентов Республики Коми чаще встречаются ишемические ОНМК. Среди изучаемых пациентов с ОНМК ишемического типа значимо ($p < 0,01$) преобладают женщины, и они также существенно старше мужчин ($p < 0,001$). Значимо преобладают первичные пациенты. Нейровизуализация выполнена только в 52,9% случаев острой церебральной ишемии. Умершие пациенты были практически на 7 лет старше выживших. В январе наблюдается статистически значимый (по сравнению с июнем) скачок частоты регистрации ишемических ОНМК. Среди факторов риска у анализируемой группы пациентов с ишемическим инсультом на первом месте находится АГ. Пациенты с АГ значимо старше пациентов, у которых повышение артериального давления не отмечалось; повторные ОНМК встречаются у них чаще, чем у пациентов без АГ. Пациенты с сопутствующей кардиологической патологией также старше, чем пациенты без нее, а частота повторных ОНМК у них значимо выше. Курящие пациенты с инсультом значимо моложе некурящих. Пациенты с аритмией старше остальных. Больные сахарным диабетом старше остальных пациентов, и у них отмечается несколько более высокая частота повторных ОНМК. Пациенты с инфарктом миокарда существенно старше, и повторные ОНМК отмечены у них чаще.

Пациенты с геморрагическим инсультом составляют около 15% больных, среди них наблюдается преобладание женщин и превалируют первичные пациенты. Менее всего случаев зафиксировано

летом. На первом месте среди учтенных в Регистре факторов риска у пациентов с геморрагическим инсультом находится АГ. Интересно, что возраст пациентов с АГ в среднем выше, чем у пациентов без нее, перенесших ОНМК, и повторные геморрагические ОНМК встречаются у пациентов с АГ не чаще, чем у остальных пациентов с инсультом. Пациенты с сопутствующей кардиологической патологией также старше, чем пациенты без нее, но частота повторных ОНМК у них выше, чем у пациентов с ОНМК геморрагического типа без сопутствующей кардиальной патологии. Курящие пациенты с геморрагическим инсультом значимо моложе некурящих. А у пациентов с фибрилляцией предсердий выше (по сравнению с группой пациентов без аритмии) частота повторных ОНМК, также они старше остальных. Больные сахарным диабетом старше остальных пациентов, частота повторных ОНМК среди них не отличается значимо от таковой среди пациентов без диабета. Пациенты с инфарктом миокарда значительно старше пациентов без такового.

Среди больных с повторным инсультом пациенты с церебральной ишемией составили 86,5 %, ишемические ОНМК отмечены практически в 10 раз чаще, нежели геморрагические.

Больные с несколькими факторами риска значительно старше пациентов, у которых нет факторов риска по данным Регистра, а частота повторных ОНМК в этих группах различается незначимо.

По данным анализа Регистра инсультов Республики Коми можно прогнозировать дальнейшее снижение количества случаев инсульта и медленное снижение числа летальных случаев ОНМК, если имеющиеся тенденции сохранятся. Однако для выявления всех возможных эпидемиологических циклов требуется продолжить наблюдение.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Богатырева М. Д., Клочихина О. А., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в Ставропольском крае. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013;8(1):91–92. [Bogatyreva MD, Klochikhina OA, Stakhovskaya LV Epidemiology of stroke in the Stavropol region. Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus. 2013;8(1):91–92. In Russian].
2. Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Инсульт: состояние проблемы. Труды Всероссийского общества неврологов России «Неотложные состояния в неврологии». Орел: издательство «Фавор», 2002. 5–12 с. [Vereshchagin NV, Piradov MA. Stroke: state of the art. Proceedings of the All-Russian Society of Neurologists of Russia “Emergencies in neurology”. Orel: Publishing House “Favor”, 2002. 5–12 p. In Russian].

3. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20(7):864–70.

4. Ревергук Е. А., Карпов С. М. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста. Успехи современного естествознания. 2012;5:61–62. [Reveguk EA, Karpov SM. Prevalence of stroke among young people. Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya = Successes of Modern Science. 2012;5:61–62. In Russian].

5. Sanossian N., Obvialge B. Prevention and management of stroke in very elderly patients. The Lancet. Neurology. 2009;8(11):1031–41.

6. Стародубцева О. С., Бегичева С. В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные исследования: журнал. 2012;8(2):424–427. [Starodubtseva OS, Begicheva SV Analysis of incidence of stroke with the use of information technologies. Fundamentalniye Issledovaniya = Basic Research Journal. 2012;8(2):424–427. In Russian].

7. Скворцова В. И. Взгляд на проблему. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта. Качество жизни. 2004;4:2–6. [Skvortsova VI. View of the problem. Medical and social importance of the problem of stroke. Kachestvo Zhizni = Quality of Life. 2004;4:2–6. In Russian].

8. Стародубцев А. А. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста, и профилактика повторных острых нарушений мозгового кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск, 2005. [Starodubtsev AA. Acute ischemic stroke in young persons, and prevention of recurrent acute disorders of cerebral circulation: Abstract. PhD thesis. Pyatigorsk, 2005. In Russian].

9. Яхно Н. Н., Виленский Б. С. Инсульт как медико-социальная проблема. Русский медицинский журнал. 2005;13(12):807–815. [Yakhno NN, Vilenskiy BS. Stroke as a medical and social problem. Russkij Meditsinskij Zhurnal = Russian Medical Journal. 2005;13(12):807–815. In Russian].

10. Ключихина О. А., Стаховская Л. В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2014;114(6):63–69. [Klyuchikhina OA, Stakhovskaya LV. Analysis of epidemiological indicators of stroke according to the territorial and population registers 2009–2012. Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov. 2014;114(6):63–69. In Russian].

11. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM, van de Nes JCM, Cup EHC, van den Ende CHM. Occupational therapy for stroke patients: a systematic review. Stroke. 2003;34(3):676–687.

12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. Москва: Изд-во «Медиа Сфера», 1998. 352 с. [Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical Epidemiology: Basics of evidence-based medicine. Moscow: Media Sphere, 1998. 352 p. In Russian].

Информация об авторах

Пенина Галина Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации, проректор ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда России; Заславский Александр Семенович — ординатор ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда России, врач по медико-социальной экспертизе, невролог экспертного состава № 2 ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Санкт-Петербургу».

Author information

Galina O. Penina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology, Medical and Social Rehabilitation and Expertise, St Petersburg University of Advanced Medical Expert Training.

Alexander S. Zaslavskiy, MD, Neurologist, Expert Council № 2, St Petersburg Head Office of Medical and Social Expertise.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.284.2-07

Определение роли субъективных методов обследования в диагностике нарушений дыхания во сне

А. А. Горцева¹, М. В. Бочкарёв²,
Л. С. Коростовцева², Ю. В. Свиричев²

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

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

Контактная информация:

Бочкарёв Михаил Викторович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, рабочая группа по сомнологии ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-68-10.
E-mail: somnology@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
05.04.16 и принята к печати 14.10.16.

Резюме

Актуальность. Нарушения дыхания во время сна (НДС) встречаются у 9–24 % взрослого населения, достигая существенно более высоких показателей при ряде соматических заболеваний и усугубляя их течение. Раннее выявление НДС может способствовать улучшению прогноза и контроля соматической патологии. **Цель исследования** — оценить прогностическое значение скрининговых тестов, используемых в медицинской практике для оценки НДС в общей популяции. **Материалы и методы.** За целевую популяцию взята выборка жителей Санкт-Петербурга, участвовавших в исследовании ЭССЕ-РФ в количестве 1417 человек, из них на углубленное исследование с оценкой показателей сна согласилось 136 человек. В ходе исследования была проведена объективная и субъективная оценка наличия НДС с использованием опросника качества сна; шкалы сонливости Эпворта; Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна; 49 пациентам выполнено полное полисомнографическое исследование (Embla N7000, Natus, США). **Результаты.** НДС выявлены у 18 из 49 обследованных. При сравнении с объективными данными предсказательная ценность для выявления НДС составила 1,28 ($\chi^2 = 1,67$; $p = 0,19$) для вопроса о наличии храпа; 3,9 ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,011$) для вопроса о наличии апноэ во сне; 3,9 ($\chi^2 = 9,3$; $p = 0,002$) для высокого риска апноэ по Берлинскому опроснику; 2,9 ($\chi^2 = 3,3$; $p = 0,07$) для жалоб на храп по Питтсбургскому опроснику; 1,2 ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,8$) для вопроса о наличии дневного сна; 1,2 ($\chi^2 = 1,4$; $p = 0,2$) для повышенной сонливости и 7 ($\chi^2 = 4,93$; $p = 0,026$) для умеренной и тяжелой дневной сонливости по шкале сонливости Эпворта. **Выводы.** Наличие синдрома обструктивного апноэ во время сна с достаточно высокой долей вероятности можно установить по данным субъективных опросников по жалобам на остановки дыхания во сне и по высокой сонливости, но не по жалобам на храп. Субъективные опросники, направленные на оценку НДС, могут быть использованы лишь для определения стратегии дальнейшего диагностического поиска, однако на них нельзя опираться при дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, обструктивное апноэ во сне, субъективные методы оценки

Для цитирования: Горцева А. А., Бочкарёв М. В., Коростовцева Л. С., Свиричев Ю. В. Определение роли субъективных методов обследования в диагностике нарушений дыхания во сне. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):629–637. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-629-637.

The role of screening questionnaires in diagnosis of sleep-disordered breathing

A. A. Gortseva¹, M. V. Bochkarev²,
L. S. Korostovtseva², Y. V. Sviryaev²

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

² V. A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Bochkarev
V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre, 2 Akkuratov st.,
St Petersburg, Russia, 197341.
Phone: +7(812)702-68-10.
E-mail: somnology@almazovcentre.ru

Received 5 April 2016;
accepted 14 October 2016.

Abstract

Background. The prevalence of sleep-disordered breathing varies from 9% to 24% in adult population and is higher in some somatic diseases contributing to the worse outcomes. Early diagnostics of sleep-disordered breathing (SDB) might be beneficial for the management of somatic diseases. **Objective.** To assess the predictive value of the routine screening tests for the SDB diagnostics. **Design and methods.** Target population included residents of St Petersburg, who participated in the epidemiological study ESSE-RF. Out of 1417 participants, 136 individuals signed informed consent for additional sleep evaluation. The following tools were used to assess the presence of SDB: questionnaire of sleep quality, Epworth sleepiness scale; Pittsburgh questionnaire. Full in-lab polysomnography (Embla N7000, Natus, USA) was performed in 49 subjects. **Results.** Based on polysomnography, SDB was diagnosed in 17 of 49 patients. When compared to objective data, predictive values for SDB detection was 1,28 ($\chi^2 = 1,67$; $p = 0,19$) for the question about snoring; 3,9 ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,011$) for the question about sleep apnea; 3,9 ($\chi^2 = 9,3$; $p = 0,002$) for the high risk of sleep apnea defined by the Berlin questionnaire; 2,9 ($\chi^2 = 3,3$; $p = 0,07$) for complaints of snoring by the Pittsburgh questionnaire; 1,2 ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,8$) for the question about napping; 1,2 ($\chi^2 = 1,4$; $p = 0,2$) for excessive sleepiness and 7.0 ($\chi^2 = 4,93$; $p = 0,026$) for moderate to severe daytime sleepiness assessed by the Epworth sleepiness scale. **Conclusions.** Self-reported (subjective) questionnaires aimed to the assessment of SDB, are suitable to define further diagnostic strategy. However, they cannot be used for the differential diagnosis.

Key words: sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, screening questionnaire

For citation: Gortseva AA, Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviryaev YV. The role of screening questionnaires in diagnosis of sleep-disordered breathing. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):629–637. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-629-637.

Введение

Нарушения дыхания во сне (НДС) являются широко распространенной патологией, включающей целую группу состояний, при которых во сне отмечаются расстройства со стороны дыхательной системы. Основным из этих заболеваний является обструктивное апноэ во сне, проявляющееся остановками дыхания во сне, храпом и, как правило, дневной сонливостью. По различным данным,

НДС регистрируются у 24% мужчин и 9% женщин, а обструктивное апноэ во сне средне-тяжелой степени — у 9% мужчин и 4% женщин [1]. НДС могут быть как фактором риска, так и приводить к прогрессированию сопутствующих патологий, например, заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем [2]. Также они могут явиться причиной быстрой утомляемости и депрессивных состояний [3]. В связи с этим ранняя диагностика

нарушений сна должна быть включена в комплексное обследование больных соматическими и психическими заболеваниями.

«Золотым стандартом» оценки качества сна является полисомнография (ПСГ) — комплексный метод оценки сна, в ходе которого регистрируются различные физиологические параметры. Хотя ПСГ позволяет с высокой точностью выявлять нарушения сна, в том числе и на начальной стадии, она не подходит для скрининговых исследований, так как это чрезвычайно трудоемкое и дорогостоящее исследование. Последние два фактора ограничивают ее повсеместное использование, в связи с чем данное обследование доступно преимущественно лишь в крупных медицинских центрах и специализированных лабораториях. Также из-за множества датчиков и непривычных условий сна многие пациенты испытывают выраженный дискомфорт и снижение качества сна в ночь проведения ПСГ, что препятствует адекватной оценке (или снижает точность оценки) нарушений. В связи со всем вышесказанным встает вопрос о поиске такого метода исследования нарушений сна, который позволял бы быстро и без больших затрат провести скрининг НДС с целью отбора пациентов на ПСГ лишь при наличии положительного результата. В настоящее время в мировой практике используется множество различных опросников как для выявления риска НДС (например, Берлинский опросник [4], STOPBang Questionnaire [5]), так и для оценки выраженности некоторых симптомов (в частности, Шкала сонливости Эпворта [6] для оценки дневной сонливости и прочие). При самостоятельном заполнении опросников анализ полученных данных может быть затруднен в связи с большим количеством пропусков и неполными ответами. Хотя известно о существовании популяционных и этнических особенностей, в российской популяции достоверность этих опросников практически не изучалась, и исследования по их валидации не проводились.

Цель исследования — оценить прогностическое значение вопросов и тестов для выявления лиц с НДС в российской популяции.

Материалы и методы

Обследованная выборка составила 136 человек, средний возраст — 52 (19; 87) года, из них 63 мужчины и 73 женщины — пациенты, принимавшие участие в эпидемиологическом исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» (ЭССЕ-РФ) на базе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава

России [7]. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие и обработку данных.

Проводилась оценка чувствительности и специфичности следующих тестов: шкала сонливости Эпворта, Питтсбургский опросник качества сна, Берлинский опросник и Опросник качества сна (SQQ), составленный сотрудниками ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для выявления неспецифических жалоб на нарушения сна и ориентировочной диагностики специфических нарушений. Выбор данных тестов обусловлен тем, что они наиболее часто используются в России как в клинической работе, так и в научных исследованиях для первичной комплексной оценки нарушений сна, в том числе НДС.

Несмотря на появление в 2008 году за рубежом популярного опросника STOP-BANG, разработанного для скрининга НДС в хирургической практике [12] и валидированного для применения в общей популяции в 2011 году [16], в России на время начала нашего исследования (2012) он еще широко не применялся, а его валидированная русскоязычная версия недоступна и до настоящего времени.

Из опросника качества сна в исследование были включены следующие вопросы для скрининга НДС: «Вы храпите?» (ответы представлены как категориальные переменные при ответах «Нет/Да/Не знаю»), «Кто-нибудь замечает, что у Вас во сне прекращается дыхание?» (ответы представлены в виде шкалы от 0 до 5 при ответах «Никогда/редко/иногда/часто/почти всегда»). Эти вопросы соответствовали оценке основных проявлений НДС в Берлинском опроснике. Также опросник включал вопрос о наличии дневного сна: «Как часто Вы спите после обеда?» с вариантами ответов «Никогда/по желанию/почти ежедневно/1–2 раза в неделю/3–5 раз в неделю». Ответы о наличии дневного сна считались положительными при «Почти ежедневно/1–2 раза в неделю/3–5 раз в неделю».

Берлинский опросник [4] широко используется для скрининга НДС в общей популяции. Респондент должен заполнить данные о своем росте и массе тела и ответить на 3 категории вопросов, касающихся основных симптомов НДС: выраженности и частоты храпа, остановок дыхания во сне, усталости, а также наличия артериальной гипертензии. Риск НДС считается высоким, если положительные 2 категории и более.

Питтсбургский опросник качества сна [9] разработан для оценки качества сна в течение последнего месяца. Опросник содержит 19 пунктов, которые помогают оценить сон по семи компонентам: субъективное качество сна, латентность сна, длительность сна, субъективная оценка достаточности количества

сна, нарушения сна, использование снотворных медикаментов, нарушение дневного функционирования. Суммарный балл по всем компонентам шкалы от 0 до 21, при ≤ 5 баллов качество сна оценивается как хорошее, при > 6 — как плохое. Вопросы, касающиеся НДС, сформулированы в опроснике следующим образом: «Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были громкий храп/длительные задержки дыхания во время сна» с вариантами ответов «Никогда/редко/иногда/часто/почти всегда».

При оценке выраженности дневной сонливости по шкале сонливости Эпворта применялась следующая шкала: 0–8 баллов — норма, 9–12 баллов — легкая сонливость, 13–16 баллов — средняя, более 16 баллов — тяжелая [6]. Сонливость считалась повышенной при уровне ≥ 9 баллов. При обработке данных проводилось сопоставление выраженности дневной сонливости и наличия дневного сна по вышеуказанному вопросу.

Респондентам предлагалось ознакомиться с инструкцией по заполнению опросников и самостоятельно заполнить анкету и опросники. Объективная оценка сна проводилась по данным ПСГ (Embla N7000, Natus, США), которая проводилась в условиях стационара и при которой регистрировались следующие параметры: электроэнцефалограмма (отведения C3, C4, O1, O2), электроокулограмма, электромиограмма, электрокардиограмма, дыхательный поток, движения грудной клетки и брюшной стенки, пульсоксиметрия, движения нижних конечностей. На проведение ПСГ согласились 49 человек. Анализ структуры сна и показателей дыхания во время сна проводился в соответствии с критериями Американской ассоциации специалистов по медицине сна 2014 года, версия 2.03 [7].

При статистической обработке показателей анализировались опросники по отдельности, и далее проводился расчет их чувствительности и специфичности при помощи анализа данных ПСГ, которая была выполнена у 49 человек. Для сравнительного анализа были включены следующие составляющие ПСГ: эффективность сна, время засыпания, количество пробуждений, выраженность НДС (храп/остановки дыхания), время бодрствования после засыпания (wake after sleep onset, WASO), среднее значение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ, число эпизодов апноэ/гипопноэ в час сна) с указанием медианы, разброса значений минимума и максимума. Данные 49 пациентов, согласившихся на проведение полного полисомнографического исследования, были включены в дальнейший анализ. Их характеристика представлена в таблице 1.

При анализе использовался пакет статистических программ IBM SPSS Statistics v.21. Для сравнительной оценки предсказательной ценности использовали критерий Фишера χ^2 , расчет отношения шансов с определением доверительного интервала, оценивались чувствительность и специфичность, прогностическое значение полученного результата. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика результатов полисомнографического исследования представлена в таблице 2.

Результаты оценки прогностической значимости вопросов представлены в таблице 3. Из 49 обследованных 30 (61,2%) положительно ответили на вопрос «Вы храпите?». ИАГ в этой группе составил 3,9 (0; 73) эпизода в час сна, а в группе без жалоб на храп — 2,1 (0,3; 7,1) эпизода в час сна ($p = 0,021$). Также была оценена предсказательная ценность такого опроса, проверенная ПСГ — чувствительность этого вопроса по наличию синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) составила 82%, специфичность — 36%, а прогностическое значение положительного результата — 1,28 ($\chi^2 = 1,67$; $p = 0,19$), то есть вероятность подтверждения диагноза СОАС по данным ПСГ при жалобах на храп равняется 1,3 (табл. 3). Таким образом, наличие или отсутствие жалоб на храп не может быть однозначным критерием для оценки вероятности НДС и, следовательно, показанием для назначения или не назначения ПСГ. Что особенно важно, отсутствие подобных жалоб не говорит об отсутствии СОАС, и пациент может нуждаться в дополнительном обследовании.

Также мы провели оценку наличия остановок дыхания во сне по данным опроса (вопрос «Кто-нибудь замечает, что у Вас во сне прекращается дыхание?») и его предсказательную ценность, проверенную ПСГ. На этот вопрос положительно ответили 11 (22,4%) человек. Средняя величина ИАГ у опрошенных, отмечавших, со слов окружающих, остановки дыхания во сне никогда, редко или иногда, по ПСГ составила 2,6 (0; 59) эпизодов в час сна. У часто и всегда испытывавших остановки дыхания во сне ИАГ по ПСГ был 6,3 (1,9; 73) эпизода в час сна ($p = 0,004$), при этом в большинстве случаев регистрировались апноэ во время сна обструктивного характера. При анализе предсказательной ценности вопроса по наличию остановок дыхания во сне чувствительность составила 47%, специфичность — 88%, а прогностическое значение положительного результата — 3,9 ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,011$), то есть вероятность подтверждения диагноза

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Параметр	Значение (median (min; max))
Средний возраст, годы	55 (29; 67)
Пол, мужчины/женщины, n	21/28
Индекс массы тела, кг/м ²	25,2 (15,5; 48,2)
Образование, n (%):	
Высшее	24 (49)
Среднее	1 (2)
Среднее специальное	18 (47)
Незаконченное	1 (2)
Наличие работы, n (%)	26 (53)
Инвалидность, n (%)	13 (27)
Наличие хронического заболевания, n (%)	3 (6)

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Параметр	Значение (median (min; max))
Эффективность сна, %	77 (47; 97)
Продолжительность сна, часы	6,7 (4,2; 9,4)
Время засыпания, минуты	10,5 (2,5; 200,5)
WASO, минуты	58 (2; 278)
Индекс микропробуждений, число эпизодов/час сна	6 (2; 85)
ИАГ, число эпизодов/час сна	2,9 (0,3; 73)
Индекс десатурации, число эпизодов/час сна	3,8 (0; 101)
Средняя сатурация кислорода (SaO ₂), %	95 (89; 98)
Обструктивное апноэ, n (%)	18 (37%)
Смешанное апноэ, n (%)	—
Центральное апноэ, n (%)	—
ИАГ 5–14 эпизодов/час сна, n (%)	10 (55)
ИАГ 15–30 эпизодов/час сна, n (%)	2 (11)
ИАГ > 30 эпизодов/час сна, n (%)	6 (34)

Примечание: WASO (wake after sleep onset) — бодрствование после наступления сна; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

СОАС по данным ПСГ при жалобах на остановки дыхания во сне равняется 3,9. То есть наличие жалоб на остановки дыхания во сне свидетельствует о высокой вероятности НДС и это следует рассматривать как повод для привлечения дополнительных диагностических методов для обнаружения НДС.

По результатам Берлинского опросника 14 (28,5%) человек характеризовались высоким риском выявления СОАС. Сравнительный анализ убедительно продемонстрировал более низкие значения ИАГ у лиц с низким риском СОАС 2,4 (0; 17,4) в час сна против 7,4 (2,2; 73) в час сна у лиц с высоким риском СОАС по данным Берлинского опросника ($p < 0,001$). В дальнейшем предсказательная ценность высокого риска СОАС по данным Берлинского опросника подтверждалась с помощью ПСГ, и чувствительность составила

55%, а специфичность — 86%, и прогностическое значение положительного результата — 3,9 ($\chi^2 = 9,3$; $p = 0,002$).

Оценить наличие/отсутствие храпа предлагалось также и в Питтсбургском опроснике о качестве сна, но за мнением предлагалось обратиться к другому человеку. Из тех, кому проводилась ПСГ, на вопрос Питтсбургского опросника о наличии храпа более двух раз за неделю ответили 9 человек (18,3%). Для представления результатов был использован тот же показатель ИАГ. В группе с жалобами на храп он составил 17 (1,2; 67) эпизодов в час сна, что значительно выше, чем в предыдущем вопросе о наличии храпа, а в группе без жалоб на храп — 2,6 (0; 73) эпизода в час сна, что примерно соответствует результатам предыдущего опроса ($p = 0,014$). Также была оценена предсказательная

**ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ВОПРОСОВ
ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА**

Вопрос	Число людей с положительным ответом на вопрос	СОАС по ПСГ, п	Чувстви- тельность	Специ- фичность	Прогности- ческое значение положительного результата	p
1. Вы храпите?	30	18	0,82	0,36	1,3	0,2
2. Кто-нибудь замечает, что у Вас во сне прекра- щается дыхание?	11		0,47	0,88	3,9	0,01
3. Берлинский опросник, высокий/низкий риск СОАС	14		0,55	0,86	3,9	0,002
4. PSQI, громкий храп во время сна (более 2 раз в неделю)	9		0,35	0,88	2,6	0,07
5. PSQI, длительные за- держки дыхания (более 2 раз в неделю)	3		0,18	1,0	—	0,03
6. Наличие дневного сна	2		0,06	0,95	1,2	0,8
7. ESS ≥ 9 баллов	13		0,41	0,76	1,2	0,2
8. ESS > 13 баллов	5		0,28	0,96	7	0,03

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; ПСГ — полисомнография; ESS (Epworth Sleepiness Scale) — шкала сонливости Эпворта.

ценность такого опроса у 49 человек: проверенная по ПСГ чувствительность вопроса в отношении наличия СОАС составила 35 %, специфичность — 88 %, а прогностическое значение положительного результата — 2,9 ($\chi^2 = 3,3$; $p = 0,07$), то есть риск подтвердить диагноз СОАС по данным ПСГ при опосредованных жалобах на храп соответствует 2,9. Таким образом, на основании наличия/отсутствия жалоб на храп нельзя делать выводы о показаниях к проведению ПСГ.

Также мы провели оценку остановок дыхания во сне более 2 раз в неделю по данным опроса и его предсказательной ценности, проверенной с помощью ПСГ. Из 49 обследованных ПСГ 3 ответили положительно на вопрос о наличии остановок дыхания во сне, включенный в Питтсбургский опросник. Различия в количестве респондентов, ответивших на данный вопрос и вопрос о наличии храпа в опроснике SQQ, могут быть связаны с формулировкой вопроса: в Питтсбургском опроснике предлагается не самостоятельно оценить наличие или отсутствие храпа, а уточнить это у другого лица (полового партнера или соседа по комнате) при наличии такового («Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были громкий храп/длительные задержки дыхания во время сна»). Наиболее вероятно, что в связи с отсутствием другого лица часть испытуемых не дали ответа на этот

вопрос. Для представления результатов также был использован показатель ИАГ у 49 человек. В группе с жалобами на длительные остановки дыхания он составил 62,5 (40; 67) эпизода в час сна, что значительно выше, чем в предыдущем вопросе, а в группе без жалоб на длительные остановки дыхания — 2,9 (0; 73) эпизода в час сна, что примерно соответствует результатам предыдущего опроса по оценке остановок дыхания во сне ($p = 0,008$). Также была оценена предсказательная ценность такого вопроса у 49 человек: проверенная по ПСГ чувствительность вопроса в отношении наличия СОАС составила 18 %, специфичность — 100 %, а прогностическое значение положительного результата вычислить не удалось из-за отсутствия ложноотрицательных результатов.

Поскольку одним из основных дневных проявлений СОАС является сонливость в дневное время, мы проанализировали связь между наличием/отсутствием НДС по результатам ПСГ и повышенным показателем дневной сонливости по шкале сонливости Эпворта (≥ 9 баллов), а также ответы на вопрос «Как часто Вы спите после обеда?». Практиковали дневной сон всего 2 (4,1 %) участника исследования. О наличии повышенной дневной сонливости сообщили 13 (26,5 %), из них у 5 (10,2 %) была умеренная или тяжелая сонливость. Чувствительность вопроса о наличии дневного сна для выявления СОАС составила 6 %, специфичность — 95 % и прогности-

ческое значение положительного результата — 1,2 ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,8$).

Для оценки связи между результатами по шкале сонливости Эпворта и некоторыми параметрами ПСГ был проведен корреляционный анализ: ожидаемо выявлена отрицательная связь между показателем по шкале сонливости Эпворта и временем засыпания ($r = -0,35$; $p = 0,02$), и не было связи между результатом по шкале сонливости Эпворта, и эффективностью сна ($r = 0,29$; $p = 0,06$), и ИАГ ($r = 0,14$; $p = 0,4$). Чувствительность опросника для выявления СОАС составила 41 %, специфичность — 76 %, прогностическое значение положительного результата — 1,2 ($\chi^2 = 1,4$; $p = 0,2$). Если же ориентироваться на умеренную и тяжелую дневную сонливость по шкале сонливости Эпворта, а легкую принимать за норму, то чувствительность опросника для выявления СОАС соответствует 28 %, специфичность — 96 %, а прогностическая ценность положительного результата — 7 ($\chi^2 = 4,93$; $p = 0,026$). Таким образом, результаты шкалы сонливости Эпворта необходимо учитывать при рассмотрении вопроса о назначении ПСГ, при этом необходимо ориентироваться не на наличие/отсутствие сонливости, а на степень ее выраженности.

Обсуждение

В данном исследовании мы оценили наличие НДС по четырем скрининговым опросникам. Было показано, что при диагностическом поиске на первом этапе можно использовать любой из этих опросников, но в ряде случаев будет требоваться верификация диагноза по ПСГ. Из 136 человек только треть — 49 человек согласились на проведение стационарного полисомнографического исследования, при этом из них у каждого третьего — у 18 (37 %) — были выявлены НДС. Эти данные свидетельствуют о трудности объективизации опросников при эпидемиологическом исследовании. Вероятно также, что на проведение дополнительного обследования согласились именно те участники ЭССЕ-РФ, у которых были жалобы, связанные со сном, что обусловило столь высокие показатели распространенности храпа (61,2 %) и частоты объективно подтвержденных НДС при ПСГ (37 %). Малая выборка лиц, прошедших ПСГ, не позволяет сравнивать результаты с другими зарубежными исследованиями, показавшими гораздо меньшую распространенность НДС.

В связи с необходимостью создания простой и быстрой методики для скрининга в данном исследовании мы оценивали чувствительность и специфичность прямых вопросов, касающихся наличия жалоб на НДС, таких как «Вы храпи-

те?»; «Ваш храп беспокоит других людей?»; «Как часто Вы храпите?»; «Кто-нибудь замечает, что у Вас во сне прекращается дыхание?». Результаты оказались ожидаемыми — жалобы на остановки дыхания во сне оказались более чувствительным и специфичным критерием, чем жалобы на наличие храпа. Возможно, это обусловлено особенностями обследованной выборки. При этом использование в вопросе частоты храпа лишь незначительно повышает предсказательную ценность вопроса в выявлении СОАС.

Берлинский опросник обладает более высокой предсказательной ценностью, сопоставимой с предсказательной ценностью вопроса о наличии остановок дыхания из этого опросника. Это может быть связано как с использованием дополнительных параметров, таких как наличие ожирения и артериальной гипертензии, являющихся факторами риска развития СОАС, так и с использованием уточняющего вопроса о частоте жалоб на НДС.

Полученные данные тем более интересны, что эти вопросы частично пересекаются с вопросами широко используемого в США, Канаде и Европе опросника STOP-BANG [5], не включенного в наше исследование. Это один из самых простых и самых часто используемых в настоящее время опросников; он состоит из восьми вопросов с вариантами ответов «Да/Нет» и был создан именно с целью скрининга НДС и выявления пациентов группы риска. Официально валидированного русскоязычного варианта этого опросника на данный момент не существует, хотя его элементы часто используются врачами в повседневной практике. В реальной же российской практике используется уже упомянутый Берлинский опросник и дополнительно применяются такие опросники, как шкала сонливости Эпворта, Питтсбургский опросник. Также в России широко применяется Балльная оценка характеристик сна, разработанная Я. И. Левиным [17], однако она не позволяет оценить НДС.

Для вопросов, касающихся НДС из Питтсбургского опросника (частый храп, длительные задержки дыхания), в нашем исследовании показаны невысокая чувствительность и специфичность в отношении предсказания наличия НДС. Это можно объяснить большей ориентированностью опросника на оценку качества сна и связанных с этим психиатрических нарушений [8], а также формулировкой первой части вопроса («Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...»), которая может неоднозначно восприниматься в российской культуре. Данный опросник выделяет такие критерии для оценки, как субъективное качество

сна, латентность сна, эффективность сна и другие показатели, но при этом сами создатели опросника не изучали возможность его применения для оценки вероятности наличия НДС. Также полученные нами результаты можно объяснить особенностью выборки — исходно Питтсбургский опросник тестировался на пациентах психиатрической клиники, не включавшихся в наше исследование.

Шкала сонливости Эпворта является инструментом, оценивающим выраженность дневной сонливости. Но кроме НДС причиной гиперсомноленции могут быть и другие патологические состояния, поэтому данный опросник не может играть ведущую роль для выявления пациентов с высоким риском НДС, что косвенно подтверждают и результаты нашего исследования: само по себе наличие дневной сонливости не оправдало себя как критерий выявления НДС [6]. По нашим данным лишь результаты, свидетельствующие об умеренной и высокой дневной сонливости, являются значимыми и обладают наиболее высокой прогностической ценностью для выявления НДС.

Множество исследований, подобных нашему, было проведено на различных выборках в различных популяциях, поэтому достаточно сложно сравнить валидность вопросов и различных опросников между собой. Многие исследования проводились в одной и той же популяции с использованием разных опросников, как наше исследование, и большинство из них являются ретроспективными. Так, например, S. K. Ramachandran с коллегами (2009) [11] показали, что Шкала сонливости Эпворта обладает наименьшей точностью для предсказания НДС. Более ранняя версия уже упоминавшегося опросника STOP-BANG (STOP) [10] была признана самой простой, но не обладающей достаточной предсказательной ценностью. В нашем исследовании, как уже упоминалось выше, простые вопросы о наличии храпа не позволяют однозначно судить о наличии НДС, а вопросы о наличии остановок дыхания во сне значительно повышают выявляемость НДС. В гонконгском исследовании [12] сравнивались разнообразные опросники и была показана наибольшая достоверность в скрининге НДС у опросника STOP-BANG по сравнению с другими используемыми вариантами скрининговых тестов (Берлинский опросник, Питтсбургский опросник).

Преимуществом нашего исследования является сравнение результатов всех опросников с данными ПСГ, «золотого стандарта» диагностики НДС, что повышает значимость полученных результатов, хотя данное сравнение проводилось лишь в подгруппе обследуемых ($n = 49$). Более того, выборка

в нашем исследовании состояла из участников крупномасштабного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, а не из пациентов, направленных для обследования в сомнологические лаборатории, как в большинстве работ, то есть представляла как раз целевую популяцию для применения скрининговых тестов. Однако за счет этого чувствительность и специфичность опросников в нашем исследовании могут быть несколько ниже, чем при оценке валидности опросников у пациентов, заведомо пришедших на исследование в связи с определенными жалобами. Ограничением нашего исследования является сравнительно небольшая популяция ($n = 49$), а также то, что отбор участников был основан на их согласии заполнить анкеты для оценки нарушений сна и пройти ПСГ, что являлось дополнительными процедурами, не входящими в общий протокол исследования ЭССЕ-РФ. Мы не оценивали прогностическую ценность совокупности нескольких вопросов, что не позволяет сказать, какой из опросников является оптимальным для выявления НДС. Наше исследование показало, что применение только субъективных вопросов без объективного подтверждения нецелесообразно для уточнения тактики диагностического поиска в отношении НДС.

Выводы

1. Данные, получаемые при субъективной оценке НДС по опросникам, можно использовать лишь в качестве ориентира на первом этапе диагностического поиска, но на них нельзя полагаться для постановки диагноза НДС. Отрицательные ответы не могут являться основанием для отказа от проведения углубленного исследования.

2. Субъективные вопросы о жалобах на остановки дыхания во сне обладают большей прогностической ценностью для выявления НДС по сравнению с жалобами на храп и такой же, как и Берлинский опросник, и должны использоваться для оценки вероятности наличия НДС.

3. Дополнительно целесообразно использовать шкалу Эпворта. Результаты, свидетельствующие об умеренной и высокой дневной сонливости, являются значимыми для выявления НДС.

4. Вопрос о практике дневного сна не является прогностически ценным для диагностики НДС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 14-06-00219. / The study was supported by the Russian Humanitarian Scientific Foundation, project # 14-06-00219.

Список литературы / References

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328 (17):1230–5.
2. Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med*. 2007;8(4):400–26.
3. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):277–82.
4. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485–91.
5. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A et al. STOP questionnaire — a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812–821.
6. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–5.
7. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specification, version 2.03. American Academy of Sleep, Darien, IL, 2014.
8. Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В., Шальнова С. А., Конради А. О., Яровая Е. Б. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25–34. [Boytssov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, Shalnova SA, Konradi AO, Yarovaya EB et al. Scientific and organizing Committee of the study ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of the Russian Federation (ESSE-RF). Study rationale and design. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16(6):25–34. In Russian].
9. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193–213.
10. Suseelan H, Islam J, Kodali L, Weingarten JA. The predictive value of the STOP-BANG questionnaire among patients referred for nocturnal polysomnography: implications for generalized screening. *Sleep disordered breathing: diagnosis. ATS journals*. 2012; A6442-A6442. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A6442
11. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009;110(4):928–39.
12. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2008;108(5):822–30.
13. Ha SC, Lee DL, Abdullah VJ, van Hasselt CA. Evaluation and validation of four translated Chinese questionnaires for obstructive sleep apnea patients in Hong Kong. *Sleep Breath*. 2014;18(4):715–21.
14. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57(5):423–38.
15. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012;16(3):793–802.
16. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-BANG equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459–65.
17. Вейн А. М., Елигулашвили Т. С., Полуэктов М. Г. Диагностика расстройств дыхания во сне. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002. Гл. 8. С. 127–138. [Vein AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. The diagnostics of sleep-disordered breathing. Sleep apnea and other sleep-related breathing disorder: clinical manifestation, diagnostics, treatment. Moscow: Eidos Media, 2002. Ch. 8. P. 127–138. In Russian].

Информация об авторах

Горцева Анна Андреевна — студентка ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Бочкарёв Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Anna A. Gortseva, Student, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Junior Researcher, Sleep Medicine Laboratory, Department for Hypertension, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Sleep Medicine Laboratory, Department for Hypertension, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Sleep Medicine Laboratory, Department for Hypertension, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2017 год на персональный адрес
или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ АБОНЕМЕНТ на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) Количество комплектов на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> Куда (почтовый индекс) (адрес) Кому (фамилия, инициалы)													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																															
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																													
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; text-align: center;">СП</td> <td colspan="10"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">ПВ</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">место</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">тер.</td> <td colspan="10"></td> </tr> </table> на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <tr> <td rowspan="2" style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">стои- мость</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">подписки</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">руб.</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">коп.</td> <td rowspan="2" style="width: 15%; text-align: center; vertical-align: middle;">Количество комплектов</td> <td rowspan="2" style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">переадресовки</td> <td style="text-align: center;">руб.</td> <td style="text-align: center;">коп.</td> </tr> </table> на 201__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> Куда (почтовый индекс) (адрес) Кому (фамилия, инициалы)															СП											ПВ	место	тер.											стои- мость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов		переадресовки	руб.	коп.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
		СП																																																																						
ПВ	место	тер.																																																																						
стои- мость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов																																																																				
	переадресовки	руб.	коп.																																																																					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																													

Периндоприла аргинин+индапамид

[illegible]

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Небиволол 5 мг №14, 28

Небилет®

Высокоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами^{1,2}



Эффективное снижение АД³



Хорошая переносимость³



**Способность улучшать
метаболические показатели⁴**



**Один раз в сутки¹
Два механизма действия²
Три показания: АГ, ИБС, ХСН¹.**

Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: небиволол 5 мг; небиволол Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор β_1 -адренорецепторов.

Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС; профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающаяся хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. **Со стороны ЖКТ:** тошнота, запор, диарея. **Со стороны ССС:** частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).



Список литературы:

1. Инструкция по применению от 03.04.2011 с внесенными изменениями от 04.06.2012
2. Brixius K. et al./ Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34:327-31
3. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
4. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от 03.04.2011 с внесенными изменениями от 04.06.2012

Одобрено 12.2015 RU_Neb_9_2015