

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

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

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (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 международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

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

по каталогу агентства «Роспечать»;
подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Alekhin A. N. (St Petersburg)

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

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
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 included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

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

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.
Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

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

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.
Phone/fax: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 132 Алехин А. Н., Дубинина Е. А.
**Психологические вмешательства
при артериальной гипертензии:
вопросы обоснованности и эффективности**
- 145 Антропова О. Н., Осипова И. В.
**Реактивность на психоэмоциональный
стресс: клинические аспекты
при артериальной гипертензии**
- 151 Бастриков О. Ю. Гормональные,
иммунологические и психологические
маркеры психоэмоционального
напряжения у пациентов
с артериальной гипертензией
- 162 Бастриков О. Ю., Белов В. В.
**Психосоматические соотношения
у лиц с гипертрофией левого желудочка
без артериальной гипертензии**
- 174 Манюгина Е. А., Бурсиков А. В.
**Эффективность оптимизированного
терапевтического обучения в коррекции
модифицируемых факторов риска
у курящих пациентов с артериальной
гипертензией**
- 183 Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А.,
Гагулин И. В., Гафарова А. В.
**Риск развития артериальной гипертензии
в течение 16 лет и стресс в семье,
на работе в открытой популяции среди
женщин 25–64 лет в России/Сибири**
- 193 Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н.
**Распространенность повышенного
артериального давления у школьников
Санкт-Петербурга по данным
электронных протоколов аппаратно-
программного комплекса диспансерного
осмотра**
- 206 Хадартцев А. А., Логаткина А. В.,
Терехов И. В., Бондарь С. С. **Динамика
проявлений метаболического синдрома
у пациентов с артериальной гипертензией
на фоне комплексного использования
низкоинтенсивной микроволновой
терапии**

Content:

- 132 Alekhin A. N., Dubinina E. A. **Psychological
interventions in hypertension: rationale
and efficiency**
- 145 Antropova O. N., Osipova I. V. **Reactivity
to psychoemotional stress: clinical aspects
in hypertension**
- 151 Bastrikov O. Yu. **Hormonal, immunological
and psychological markers of emotional
stress in patients with hypertension**
- 162 Bastrikov O. Yu., Belov V. V. **Psychosomatic
correlations in non-hypertensive individuals
with left ventricular hypertrophy**
- 174 Manyugina E. A., Bursikov A. V. **Efficacy
of an optimized therapeutic training during
the correction of modifiable risk factors
among hypertensive smokers**
- 183 Gafarov V. V., Panov D. O., Gromova E. A.,
Gagulin I. V., Gafarova A. V. **The risk of
hypertension over 16 years and family- and
job-related stress in female population aged
25–64 years in Russia/Siberia**
- 193 Kuprienko N. B.,
Smirnova N. N. **Prevalence of high blood
pressure among school-aged children in
St Petersburg city based on the electronic
database of the regular preventive medical
examination**
- 206 Khadartcev A. A., Logatkina A. V.,
Terekhov I. V., Bondar S. S. **Metabolic
changes in hypertensive patients treated by
low-intensity microwave therapy**

Содержание:

- 217** Пospelova M. Л., Sorokoumov B. A.,
Алексеева Т. М., Иванова Н. Е.
**Гирудотерапия в лечении
цереброваскулярной патологии.
История и современность**
- 223** Миронова С. А., Юдина Ю. С.,
Ионов М. В., Авдонина Н. Г.,
Емельянов И. В., Васильева Е. Ю.,
Звартау Н. Э., Конради А. О. **Маркеры
поражения почек у больных артериальной
гипертензией: новые против старых**
- 237** Селезнев С. В., Якушин С. С.
**Оценка эффективности периндоприла
и индапамида у пациентов с ночной
артериальной гипертензией: результаты
региональной программы «Хронос»**
- 246** Остроумова О. Д., Кочетков А. И.,
Гусева Т. Ф. **Вариабельность
артериального давления
при артериальной гипертензии
в сочетании с ишемической болезнью
сердца: прогностическая значимость
и возможности коррекции в реальной
клинической практике**

Content:

- 217** Pospelova M. L., Sorokoumov V. A.,
Alekseeva T. M., Ivanova N. E.
**Hirudotherapy in the treatment
of cerebrovascular disease: Past and present**
- 223** Mironova S. A., Yudina Yu. S.,
Ionov M. V., Avdonina N. G., Emelyanov I. V.,
Vasil'eva E. Yu., Zvartau N. E.,
Konradi A. O. **Biomarkers of kidney injury
in hypertension: conventional versus novel**
- 237** Seleznev C. V., Yakushin S. S. **Efficiency
of perindopril arginine and indapamide
retard in patients with nocturnal
hypertension: The results of the study
“Chronos”**
- 246** Ostroumova O. D., Kochetkov A. I.,
Guseva T. F. **Blood pressure variability
in hypertension associated with coronary
heart disease: prognostic value
and management approaches**



Глубокоуважаемые читатели!

Мы рады представить вам очередной номер журнала «Артериальная гипертензия».

Этот номер имеет свою специфику: большинство включенных в него статей ориентированы на раскрытие психосоматических взаимосвязей при артериальной гипертензии, то есть прояснение роли психосоциальных факторов в ее развитии, течении, профилактике и лечении. Психосоматическое направление в понимании патогенеза артериальной гипертензии и ее лечении не теряет свою актуальность, несмотря на давнюю историю изучения, и это убедительно доказывают представленные в номере публикации.

В статьях данного номера раскрывается как возможная роль психосоциальных характеристик пациентов и их окружения в развитии артериальной гипертензии, так и перспективы использования полученного знания в ее предупреждении и лечении. Эти статьи дополняют друг друга, что создает логическую целостность тематического выпуска.

Несомненный интерес представляют статьи, отражающие результаты эмпирических исследований значения различных видов стресса и стресс-реактивности как факторов риска артериальной гипертензии в различных социодемографических группах. В ряде работ представлен опыт успешного использования немедикаментозных методов лечения артериальной гипер-

тензии, в том числе с учетом ее психосоматического аспекта.

В номере также представлен систематический обзор современных исследований, направленных на оценку эффективности психологических вмешательств при артериальной гипертензии. Сами результаты обзора, а также их обсуждение, несомненно, должны послужить основанием для более глубокого осмысления современного состояния исследований и практики в данной области.

Редакционная коллегия благодарит читателей за внимание к представляемым статьям и надеется, что они заинтересуют врачей различных специальностей и медицинских психологов, а также послужат основанием для междисциплинарного диалога и развития новых направлений исследования.

С уважением,

член редколлегии журнала,
заведующий кафедрой клинической психологии
и психологической помощи РГПУ
им. А. И. Герцена, главный внештатный
специалист по медицинской психологии
Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,
доктор медицинских наук, профессор
А. Н. Алёхин

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 159.922:616.12-008.331

Психологические вмешательства при артериальной гипертензии: вопросы обоснованности и эффективности

А. Н. Алёхин¹, Е. А. Дубинина^{1,2}

¹ Федеральное государственное образовательное
учреждение высшего образования

«Российский государственный педагогический
университет имени А. И. Герцена»

Министерства образования и науки

Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Дубинина Елена Александровна
ФГОУ ВО «РГПУ

им. А. И. Герцена» Минобрнауки
России,

наб. реки Мойки, д. 48,

Санкт-Петербург, 191186, Россия

E-mail: trifonovahelen@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
19.12.17 и принята к печати 14.03.18.

Резюме

В статье рассматриваются основные задачи психологического вмешательства у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и предгипертензией. Анализируются исследования эффективности психологических вмешательств в предупреждении АГ, снижении артериального давления (АД) и повышении приверженности лечению пациентов при АГ, в профилактике и коррекции ее психопатологических осложнений. Показано, что по результатам методологически строгих исследований психокоррекционные методы, применяемые в лечении и профилактике АГ, в целом не имеют достаточно высокой эмпирически подтвержденной эффективности. Наименее убедительны данные в пользу применения психологических методов в профилактике АГ, в то же время отдельные методы демонстрируют эффективность в решении задачи снижения АД и обеспечения приверженности лечению при АГ. Доказана эффективность психологических вмешательств в предупреждении и замедлении развития когнитивных нарушений сосудистого генеза, однако в соответствующих исследованиях не учитывался фактор АД. В статье анализируются возможные объяснения ограниченной эффективности психологических вмешательств при АГ по данным современных метааналитических работ и перспективы развития данного направления исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, психологическое вмешательство, психотерапия, личность, саморегуляция, приверженность лечению, доказательная медицина

Для цитирования: Алёхин А. Н., Дубинина Е. А. Психологические вмешательства при артериальной гипертензии: вопросы обоснованности и эффективности. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):132–144. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-132-144

Psychological interventions in hypertension: rationale and efficiency

A. N. Alekhin¹, E. A. Dubinina^{1,2}

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, St Petersburg, Russia

² Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena A. Dubinina, Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Embankment, St Petersburg, Russia, 191186.
E-mail: trifonovahelen@yandex.ru

Received 19 December 2017;
accepted 14 March 2018.

Abstract

The paper reviews the main tasks of the psychological intervention in patients with arterial hypertension (HTN) and prehypertension. It presents an analysis of the studies, involving the assessment of psychological intervention efficiency in HTN prevention, lowering blood pressure (BP) and promoting adherence to treatment in HTN patients as well as prevention and correction of psychopathological complications of HTN. According to the results of well-planned studies, the psychological methods, used in the HTN prevention and treatment, do not achieve a satisfactory level of evidence-based efficiency. The findings in favor of the psychological intervention for HTN prevention are the weakest. At the same time, there is evidence of the efficiency of some psychological methods in reducing BP and promoting adherence to treatment. The efficiency of psychological intervention in preventing and slowing progression of vascular cognitive dysfunction is well documented, although the BP is not taken into account in most relevant studies. The authors suggest possible explanations of the limited efficiency of psychological interventions in HTN prevention and treatment according to up-to-date meta-analytic studies and outline future directions of research.

Key words: hypertension, psychological intervention, psychotherapy, personality, self-regulation, adherence to treatment, evidence-based medicine

For citation: Alekhin AN, Dubinina EA. Psychological interventions in hypertension: rationale and efficiency. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):132–144. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-132-144

Психологические вмешательства при артериальной гипертензии: предыстория

Возможность психотерапевтической помощи при артериальной гипертензии (АГ) обсуждается в профессиональном сообществе с момента признания роли нейро- и психогенных факторов в ее возникновении и течении. В отечественной медицине внимание к психогенным факторам в развитии АГ привлек Г. Ф. Ланг, сформулировавший в 1920-е годы нейрогенную концепцию гипертонической болезни. Согласно данной концепции, в хронизации повышенного артериального давления (АД) ключевую роль играет длительное нервное пере-

напряжение, обусловленное неотреагированными в действии отрицательными эмоциями [1].

Зарубежная традиция интерпретации психосоматических взаимоотношений при АГ складывалась под влиянием психоаналитических идей. В то же время ключевые идеи данного направления близки к нейрогенной теории Ланга: АГ рассматривается как результат хронического эмоционального напряжения и подавляемого гнева у личности со специфической характерологической организацией [2–4].

Результаты современных широкомасштабных исследований в определенной мере согласуются

с выводами классиков медицины и психологии. Действительно, психическому стрессу, прежде всего хроническому (в противоположность острому), и сегодня отводится важная роль в формировании риска АГ. Используются различные определения и методические подходы к оценке психического стресса. Стресс рассматривается и как состояние психофизиологического напряжения, возникающее при воздействии психогенных факторов, и как стрессогенная (значимая, требующая усилий для адаптации) ситуация, и как процесс преодоления трудных, проблемных ситуаций в различных жизненных сферах [5, 6]. Однако относительно независимо от способов оценки психического стресса, исследования в целом подтверждают его значение в развитии сердечно-сосудистой патологии [7–9].

У. Cuffee и соавторы [10] в результате анализа современных исследований заключают, что есть убедительные свидетельства взаимосвязи стресса, ассоциированного с профессиональной деятельностью, недостатка социальной поддержки, переживания одиночества, нарушений сна и вероятности развития АГ. На основании метааналитического исследования У. Рап и соавторы [11] также делают вывод о роли тревоги и тревожных расстройств как факторов риска АГ.

Закономерным следствием идей, сформулированных пионерами в области изучения психогенных факторов АГ, а также результатов эмпирических исследований является необходимость психологического или психотерапевтического вмешательства для профилактики заболевания и его неблагоприятного течения.

В настоящее время методы психокоррекции и психотерапии применяются в этой области в связи с решением следующих задач:

- обеспечение профилактики АГ (речь идет прежде всего о первичной профилактике);
- снижение АД у пациентов с АГ;
- обеспечение приверженности лечению при АГ;
- профилактика и коррекция органических психических расстройств как осложнений АГ.

Каждая из этих задач носит комплексный характер и может решаться с использованием разнообразных психологических и (немедикаментозных) психотерапевтических подходов. Их можно классифицировать следующим образом:

- Поведенческая терапия — вмешательства, направленные на непосредственное изменение модели поведения и психического состояния:
 - методы психофизиологической саморегуляции (биологическая обратная связь (БОС), ауто-

генная тренировка, прогрессивная мышечная релаксация);

- другие методы, ориентированные на непосредственную коррекцию психического состояния (музыкотерапия, йога, ароматерапия и другое).

▪ Когнитивно-поведенческая терапия — вмешательства, направленные на коррекцию психического состояния и моделей поведения посредством трансформации представлений, убеждений, когнитивных установок и тому подобного.

▪ Личностно-ориентированная психотерапия (психодинамическая или экзистенциально-гуманистическая) — вмешательства, направленные на коррекцию личности с учетом психологических факторов и механизмов ее формирования, глубинных аспектов переживаний и отношений.

▪ Методы профилактики и коррекции когнитивных расстройств — когнитивные тренинги, методы нейропсихологической коррекции и нейрореабилитации.

▪ Образовательно-просветительские (медико-психолого-педагогические) методы.

Настоящая работа представляет собой обзор накопленных к настоящему времени доказательных данных (систематических обзоров, метааналитических исследований, рандомизированных контролируемых исследований), отражающих результаты применения психокоррекционных и психотерапевтических методов в профилактике и лечении АГ. Основаниями для систематизации будут служить в первую очередь практические задачи подобного применения, при этом внимание также будет уделено вопросу доказательной базы и эффективности (понимаемой как мера соответствия цели вмешательства и его результатов) различных психокоррекционных и психотерапевтических методов для решения каждой из задач.

Снижение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией

Результаты исследований

Систематические исследования эффективности психокоррекции и психотерапии для снижения АД у пациентов с разной степенью АГ ведутся давно. Традиционно оцениваются результаты применения поведенческих и когнитивно-поведенческих подходов. Работы, представляющие опыт личностно-ориентированной глубинной терапии, в настоящее время не подлежат систематизации и находятся за рамками требований, предъявляемых доказательной медициной.

В литературе в связи с задачей снижения АД при АГ наиболее часто упоминаются следующие методики: аутогенная тренировка, прогрессивная мы-

шечная релаксация, дыхательно-релаксационный тренинг, метод БОС, медитативные методики (осознанная (майндфулнес-) медитация, трансцендентальная медитация), когнитивно-поведенческие методики управления стрессом, включая методики майндфулнес-терапии, методики воздействия на психическое состояние, адаптирующие непсихологические средства (йога, музыкотерапия, ароматерапия и другое) [12–17]. В клинко-психологической практике накоплен весьма солидный положительный опыт применения указанных методов (прежде всего поведенческих и когнитивно-поведенческих) для коррекции психического состояния, снижения уровня тревоги и эмоционального напряжения, развития навыков преодоления стресса и саморегуляции.

Вместе с тем вопрос о реальной эффективности этих методик у пациентов с АГ так и остается открытым.

По результатам метаанализа 25 рандомизированных контролируемых исследований с оценкой различных методов релаксации в коррекции повышенного АД Н. О. Dickinson и соавторы [13] заключают, что качество проведенных исследований не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности тех или иных техник. Но предварительно можно заключить, что аутогенная тренировка малоэффективна, в то время как прогрессивная мышечная релаксация, БОС и когнитивно-поведенческая терапия имеют определенный положительный эффект, однако недостатки организации исследований не позволяют исключить, что этот эффект обусловлен какими-то иными аспектами терапии (например, вниманием, уделяемым пациентам).

Аналогично, недостаточную воспроизводимость положительных результатов и невозможность исключения вмешивающихся факторов отмечают и другие авторы. М. Rainforth с соавторами в работе [18], включающей систематический обзор и метаанализ исследований эффективности программ снижения стресса у лиц с повышенным АД (АГ и предгипертензией), заключают следующее. Во-первых, по результатам большинства предыдущих обзоров и метааналитических исследований нет убедительных свидетельств влияния программ снижения стресса на АД, превышающего эффективность условий активного контроля (неспецифических поведенческих вмешательств). Используя строгие критерии отбора рандомизированных контролируемых клинических испытаний для проведения метаанализа, М. Rainforth с соавторами на материале 17 исследований (с общим объемом выборки 960 пациентов с АГ и предгипертен-

зией) установили, что ни БОС, ни БОС в сочетании с релаксацией, ни метод прогрессивной мышечной релаксации, ни тренинг управления стрессом не обладают эффективностью в снижении АД, превышающей условия активного контроля. Единственным результативным методом снижения АД (систолическое АД / диастолическое АД: $-5/-2,8$ мм рт. ст. $p = 0,002/0,02$), согласно выводам авторов, является трансцендентальная медитация — специфическая медитативная техника, близкая к практике йоги. В официальном заключении Американской кардиологической ассоциации указывается, что трансцендентальная медитация эффективна и приводит к умеренному снижению АД [19].

По результатам метааналитической оценки 22 рандомизированных контролируемых исследований, у пациентов с эссенциальной АГ [20], по сравнению с контрольными условиями, не предполагающими никакого вмешательства, БОС-терапия приводила к статистически значимому снижению систолического АД в среднем на 7,3 мм рт. ст. и диастолического АД — на 5,8 мм рт. ст. Однако по сравнению с неспецифическими поведенческими вмешательствами этот эффект был незначителен: 3,9 и 3,5 мм рт. ст. соответственно. При раздельном рассмотрении эффекта обычной БОС и БОС, проводимой совместно с релаксацией, было установлено, что только последний вариант обладает результативностью, значимо превосходящей плацебо-эффект. Получены также данные о том, что разные методы БОС неодинаково эффективны для снижения АД, и предпочтительными являются варианты с термальной и электродермальной обратной связью [21]. Исследователи также отмечают перспективность использования БОС по вариабельности сердечного ритма [22]. В то же время авторы систематического обзора, опубликованного в 2010 году, приходят к выводу, что к настоящему времени не получено убедительных свидетельств самостоятельного значения БОС как метода снижения АД при АГ в сравнении с фармакотерапией, плацебо-воздействиями, различными вариантами поведенческой терапии или отсутствием воздействия [23].

Обращаясь к недавним результатам: в канадском рандомизированном контролируемом исследовании HARMONY (the Hypertension Analysis of stress Reduction using Mindfulness meditation and Yoga) оценивалась эффективность 12-недельной программы на основе майндфулнес-медитации (осознанной медитации) и йоги у не получавших ранее лечения лиц с АГ 1-й степени. Свидетельств значимого снижения среднесуточного АД (по результатам суточного мониторирования) в основной

группе по сравнению с контрольной, которую составили респонденты, включенные в лист ожидания [24], не было получено.

В метааналитическом исследовании 2016 года A. Kühlmann и соавторы [17] установили тенденцию к снижению систолического и диастолического АД у пациентов с АГ при применении методов музыкотерапии. Вместе с тем доступные исследования не позволяют отнести этот эффект за счет исключительно психологического вмешательства в связи с отсутствием адекватного сравнения с контрольными группами.

В 2013 году Американская кардиологическая ассоциация подготовила и опубликовала заключение, в котором обобщены накопленные данные об эффективности немедикаментозных методов лечения АГ [19]. Каждый из методов был оценен по: 1) степени достоверности данных в пользу эффективности и 2) по силе эффекта. Согласно выводам исследовательской группы, касающимся методов поведенческой терапии, трансцендентальная медитация, другие медитативные техники, йога, другие релаксационные методы и БОС обычно оказывают слабый или незначительный эффект, а соответствующие исследования обладают низким или средним уровнем доказательности. Тем не менее, и это отмечают сами авторы заключения, недостаточность формальной доказательной базы не исключает фактическую эффективность метода в клинической практике.

Обсуждение

В целом, обобщая обзоры и метааналитические исследования по проблеме эффективности поведенческих и когнитивно-поведенческих методов в снижении АД при АГ, можно заключить следующее:

- Методы управления стрессом, релаксации, медитации, саморегуляции, БОС в целом способны приводить к снижению АД у пациентов с АГ, однако этот эффект зачастую невозможно отделить от эффектов других аспектов психотерапии.

- В исследованиях, проведенных в соответствии со строгими требованиями доказательности, эффект поведенческой и когнитивно-поведенческой терапии в большинстве случаев не превышает эффект контрольных условий с неспецифическим вмешательством и во всех случаях меньше эффекта фармакотерапии.

- Относительно большей эффективностью среди используемых методов, по-видимому, обладают отдельные варианты БОС (или БОС в сочетании с релаксацией) и трансцендентальная медитация.

Безусловно, эти выводы поддерживают лишь очень скромные ожидания, если не разочарование

в отношении использования психотерапевтических методов с целью снижения АД при АГ. Однако при дальнейшем анализе возникают основания для более оптимистичного взгляда на перспективы психотерапии в лечении АГ. Об этом, в частности, пишет в своей статье «Психологическое лечение гипертензии может быть эффективным» W. Linden [25]. Автор отмечает, что использование строгих критериев отбора публикаций для метаанализа приводит к отсечению значительного числа исследований с положительным эффектом вмешательства, а также отличающихся по частоте психокоррекционных занятий и длительности курса. Возможно, слабый эффект психологических вмешательств в определенной мере объясняется тем, что продолжительность курса либо частота сеансов недостаточны для достижения необходимого результата. Кроме того, важно учитывать, что пациент является активным субъектом психокоррекционного процесса. Результат вмешательства зависит не только от возможностей метода, но и от мотивации пациента, его способности и желания освоить соответствующие психологические техники. Контроль этих субъектных факторов обычно не осуществляется и затруднен, однако для всех исследований, предполагающих оценку эффективности тех или иных методов психологического вмешательства, важно привлечение пациентов, реально заинтересованных в психологической работе.

Известно, что психологическая коррекция наиболее результативна у пациентов с изначально более высокими значениями АД, хотя данная зависимость может объясняться погрешностями в организации исследования, в частности изначально завышением АД вследствие неучтенного эффекта тревоги при включении в исследование и эффекта гипертонии «белого халата». В таком случае положительная динамика АД обусловлена не столько психологическим вмешательством, сколько привыканием пациента к ситуации измерения АД, редукцией тревоги ожидания. Тем не менее, даже если принять во внимание роль этого вмешивающегося фактора, в целом результаты психологического вмешательства при АГ оказываются более убедительными, чем при предгипертензии. Таким образом, при оценке эффективности психологического вмешательства важен учет и клинических, и психологических характеристик пациента.

Необходим более гибкий и дифференцированный подход в оценке результатов психологической коррекции АГ. В частности, установлено, что сочетание психокоррекционных методов, как правило, оказывается эффективнее самостоятельных методов [21]. Это позволяет предположить

необходимость и потенциальную эффективность комплексных программ психологической и психофизиологической коррекции, основанных на знании системных механизмов саморегуляции организма.

Второй путь развития, как представляется, это разработка персонифицированных программ, учитывающих роль психогенных и иных факторов в динамике АГ у конкретного пациента. В связи с этим вызывает некоторое удивление дефицит исследований психологической коррекции гипертонии «белого халата», возникающей как реакция на процесс измерения АД и ожидаемые результаты оценки АД в условиях медицинского кабинета, поскольку именно этот вариант АГ представляет собой адекватную модель психогенного повышения АД [26].

Возможно, применение принципов системного и индивидуального подхода позволит достичь более высоких результатов в коррекции АД при АГ без потери преимуществ строгой научной доказательности. Наконец, характерная для нынешних исследований ориентированность на требования доказательной медицины привела к вытеснению оригинальных работ и описаний клинических случаев, в том числе основанных на личностно-ориентированном подходе, раскрывающих взаимодействие соматических и психологических особенностей у конкретного, а не «среднего» пациента с АГ. Такие живые описания и интерпретации не только позволяют глубже осмыслить переживания и опыт психологической помощи при АГ, но и являются источником новых идей для понимания патогенеза АГ и разработки перспективных методов психотерапии.

Психологическое обеспечение профилактики артериальной гипертензии

Результаты исследований

Несмотря на общепризнанную роль стресса как фактора риска АГ, систематические исследования эффективности программ снижения стресса в предупреждении АГ отсутствуют.

Доступные работы представляют собой преимущественно оценку влияния психокоррекционных мероприятий на АД у лиц с повышенным риском АГ либо предгипертензией. Спектр методов — тот же, что и в случае клинически значимой АГ: поведенческие, когнитивно-поведенческие техники, направленные на коррекцию эмоционального состояния, развитие навыков саморегуляции и эффективного преодоления стресса. При этом возможность снижения риска АГ психологическими методами в катamnестических данных фактически не определялась.

В обзоре рандомизированных контролируемых исследований за период с 1966 по 1995 годы оценивался результат коррекции модифицируемых факторов риска АГ (ожирение, малоподвижный образ жизни, чрезмерное употребление соли, чрезмерное употребление алкоголя, стресс) [27]. Включались исследования, предполагавшие оценку эффектов вмешательства в катamnезе не менее 6 месяцев. Авторам не удалось обнаружить соответствующих критериям работ, оценивавших эффективность программ управления стрессом в снижении АД у лиц без диагноза АГ.

В рамках клинических испытаний методов профилактики гипертензии (Phase I Trials of Hypertension Prevention (ТОНР-I)) оценивалось влияние на АД программы управления стрессом у 242 здоровых мужчин и женщин в возрасте 30–54 лет с диастолическим АД 80–89 мм рт. ст. [28]. Вмешательство осуществлялось в рамках 21 группового и двух индивидуальных занятий, проводимых в течение 18 месяцев. Занятия включали обучение четырем методам релаксации, приемам снижения стрессовых реакций, тайм-менеджмента и управления гневом. В исследовании не было обнаружено существенного снижения АД у участников программы, за исключением статистически значимого снижения офисного диастолического АД на 1,36 мм рт. ст. у наиболее заинтересованных респондентов (посетивших более 61 % сеансов программы). В целом авторы программы делают вывод о том, что она, скорее всего, не может рассматриваться как психологическое вмешательство, имеющее необходимый профилактический эффект.

Самостоятельным направлением, как и в случае диагностированной АГ, является оценка влияния БОС на АД при предгипертензии. В отдельных исследованиях получены свидетельства положительного влияния БОС (с обратной связью по variability сердечного ритма и по электромиограмме, в том числе в сочетании с релаксацией) на АД у лиц с предгипертензией, однако опыт использования БОС в связи с задачами профилактики АГ недостаточен, требуются дополнительные углубленные исследования [29–31].

J. Hughes с соавторами (2013) оценивали влияние на АД восьми еженедельных занятий осознанной (майндфулнес-) релаксации (медитативной практики, включающей в качестве обязательного компонента сосредоточение на определенном объекте) по сравнению с техникой прогрессивной мышечной релаксации у 56 лиц с предгипертензией. Было установлено, что осознанная релаксация имеет некоторое преимущество перед прогрессив-

ной мышечной релаксацией в отношении снижения офисного, но не амбулаторного АД [32].

Таким образом, исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности изолированных психологических методов в коррекции АД при предгипертензии. Несколько более перспективными представляются результаты апробации комплексных профилактических программ, включающих психологический компонент. Так, в исследовании Р. Clifford с соавторами (1991) оценивалась эффективность программы, включавшей комплекс когнитивно-поведенческих вмешательств по изменению образа жизни: стимулирование поведения, направленного на снижение массы тела, выполнение физических упражнений и управление стрессом у лиц с предгипертензией [33]. В итоге у основной группы были достигнуты существенные изменения по всем ключевым характеристикам, включая массу тела, долю жировой ткани, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, приверженность регулярным физическим нагрузкам, эмоциональное напряжение и АД (снижение систолического АД на 11,1 и диастолического АД — на 10,0 мм рт. ст.). При учете исходно незначительно повышенного АД этот результат можно рассматривать как существенный эффект и свидетельство реального профилактического воздействия. Однако незначительная численность обследованной группы (25 человек — основная и 9 — контрольная) и отсутствие активного контроля снижают возможности диссеминации полученных результатов.

Обсуждение

По результатам анализа литературы можно заключить, что собственно профилактическое значение психологических вмешательств с точки зрения снижения риска АГ в настоящее время не является доказанным. Отсутствуют проспективные исследования, демонстрирующие влияние психокоррекционных программ на вероятность развития АГ. Очевидно, что организация таких исследований сложна, требует длительного наблюдения и учета значительного числа факторов. В то же время в свете неоднозначных результатов исследований психокоррекционных вмешательств у лиц с условно нормальным АД и предгипертензией можно предположить, что более перспективной является оценка эффективности не изолированных методов, а комплексных программ коррекции модифицируемых факторов риска АГ. Это представляется тем более важным, что, как известно, эти факторы связаны между собой [34–36], а, следовательно, можно ожидать синергетических эффектов коррекции, взаимоподкрепления и взаимоусиления положительных эффектов.

Обеспечение приверженности лечению при артериальной гипертензии

Результаты исследований

Обеспечение приверженности пациента медицинским рекомендациям рассматривается в настоящее время как одна из ключевых задач в лечении АГ.

В обзоре К. Shroeder с соавторами (2004) были проанализированы результаты 38 исследований с оценкой эффективности 58 методов повышения приверженности суммарно у 15519 пациентов с повышенным АД с катamnестической оценкой в период от 2 до 60 месяцев [37]. По заключению авторов, упрощение режима приема антигипертензивных препаратов является относительно эффективным (положительные результаты в 7 из 9 исследований с улучшением приверженности максимум на 19,6%). Эффективность мотивационно-поддерживающих методов (использование специальных контейнеров для лекарств, напоминающих устройств, ведение дневника АД, ежемесячные визиты консультантов, развитие навыков самодетерминации, регулярные телефонные звонки-напоминания патронирующих медсестер, социальная поддержка и другое) — неоднозначна: положительные результаты получены в 10 из 24 исследований с улучшением приверженности максимум на 23%. Комплексные программы, включающие разнообразные методы повышения приверженности, как показал обзор, эффективны в 8 из 18 исследований с улучшением комплаенса на 5–41%. Информационно-образовательные методы (буклеты, аудио- и видеообучающие материалы, лекции, семинары, тесты и так далее) в целом, по данным авторов, малоэффективны, если не сочетаются с другими методами стимулирования приверженности.

Авторы систематического обзора, выполненного в 2013 году, напротив, заключают, что информирование в его различных вариантах является наиболее перспективным методом повышения приверженности при АГ. Из 97 отобранных для обзора исследований, оценивавших эффективность различных методов и методик (образовательные, телемедицинские технологии, напоминающие приспособления, группы поддержки, ведение дневника, мотивационное интервью, визиты консультанта и так далее), 34 (35,1%) продемонстрировали положительное влияние вмешательства на приверженность лечению. Общим для большинства эффективных методов, как показал обзор, является компонент информирования пациента [38].

В более позднем (2014) выборочном обзоре исследований вмешательств, направленных на усиление приверженности при АГ [39], положительный

эффект был зарегистрирован в 13 из 21 исследования (62%), при этом в 12 исследованиях этот эффект проявлялся как в характеристиках приверженности, так и в улучшении показателей АД. Авторы заключают, что единственным эффективным методом повышения приверженности медикаментозной терапии при АГ является упрощение режима приема препарата. Данные относительно эффективности других методов противоречивы. В одних исследованиях один и тот же подход оказывается результативным, в других — нет. Причины подобной неустойчивости результатов неясны. В целом есть основания считать, что более эффективны методы, предполагающие вовлечение пациента в планирование лечения, то есть активное взаимодействие врача и пациента.

В отечественных исследованиях в связи с задачей обеспечения приверженности наиболее широко представлен опыт организации школ здоровья для пациентов с АГ. При этом отмечается их эффективность в отношении улучшения как приверженности медицинским рекомендациям, так и объективных показателей состояния здоровья, включая АД [40, 41]. Вместе с тем проведенные исследования не в полной мере отвечают требованиям доказательной медицины (отсутствие адекватных данных о рандомизации, отсутствие активного контроля и независимых оценок), что не позволяет однозначно отнести достигаемые положительные эффекты на счет вмешательства как такового.

Обсуждение

В целом исследования свидетельствуют об отсутствии надежных методов устойчивого повышения приверженности лечению при АГ. Положительный результат вмешательства, сохраняющийся в течение минимум 6 месяцев, фиксируется примерно в половине корректно спланированных исследований. Даже комплексные программы, включающие разнообразные техники, нередко оказываются недостаточно эффективными.

По результатам обзорных исследований можно заключить, что упрощение режима терапии и адекватное информирование пациента должны являться неотъемлемыми компонентами вмешательств по улучшению приверженности. Однако такой результат вряд ли можно считать прорывом в изучении приверженности при АГ. Остается открытым вопрос о причинах неустойчивости результатов использования других методов повышения приверженности. С одной стороны, это может свидетельствовать о необходимости дифференцированного подхода, учитывающего характеристики пациента, включая свойственные именно данному пациенту

причины слабой приверженности. Известно, что факторы, обуславливающие неприверженность, весьма разнообразны, могут относиться и к пациенту, и к его окружению, и к врачу, и к системе медицинской помощи [42]. Поведение человека сложно детерминировано, и в этом смысле поиск универсального метода повышения приверженности, а по сути, изменения поведения, не вполне оправдан. Даже при применении комплексных программ нет уверенности, что вмешательства затронут именно те психологические механизмы, которые определяют недостаточную комплаентность в конкретном случае, хотя, безусловно, слабая информированность пациента и неудобный режим приема препарата — весьма типичные спутники неприверженности.

Важно также то, что, как любое вмешательство, направленное на изменение поведения, вмешательства по повышению приверженности реализуются в контексте взаимодействия пациента и врача (медсестры, психолога и так далее). Качество этого взаимодействия существенно для формирования готовности пациента к изменениям. Возможно (и это отмечают некоторые авторы исследований), где не удалось достичь повышения приверженности, противоречивость в результатах одних и тех же вмешательств частично объясняется тем, кем и как эти вмешательства реализовывались, то есть особенностями взаимодействия пациента и врача (медсестры, психолога и так далее). Это предположение согласуется с данными, касающимися роли врача и взаимоотношений врач—пациент в формировании комплаенса. Так, по результатам проведенного в 2004–2005 годах опроса 45700 пациентов из 24 стран Европы было выявлено, что восприятие пациентом своих взаимоотношений с врачом тесно связано с установкой на приверженность/неприверженность лечению [43]. В 2009 году были опубликованы результаты метааналитического исследования взаимосвязи коммуникативных навыков врача и приверженности лечению пациента при различных соматических заболеваниях [44]. Согласно выводам авторов, существует весьма устойчивая, воспроизводимая в различных исследованиях связь между коммуникативной компетентностью врача и комплаенсом: у врачей с низким уровнем развития коммуникативных навыков риск неприверженности пациентов в среднем в 1,5 раза выше; у врачей с высоким уровнем развития коммуникативных навыков вероятность приверженности пациентов в 2,2 раза выше; у врачей, не проходивших обучение коммуникации, риск неприверженности пациентов в 1,3 раза выше; у врачей, проходивших обучение эффективной коммуникации, вероятность приверженности

пациентов в 1,6 раза выше. Недавнее исследование, проведенное в Боснии и Герцеговине [45], показало, что освоение врачами навыков эффективной коммуникации приводит к улучшению качества жизни, приверженности лечению и показателей офисного АД их пациентов с АГ.

Большинство используемых в настоящее время методов повышения приверженности представляют собой приемы, облегчающие реализацию установки на соблюдение медицинских рекомендаций, преодоление барьеров к поведенческим изменениям. Сама же установка на приверженность, по-видимому, формируется более сложно и в значительной мере — именно в процессе взаимодействия пациента с врачом. Как отмечают J. Matthes и M. Albus (2014), авторы обзора методов повышения приверженности при АГ, исследования, продемонстрировавшие эффективность, объединяет ориентированность на вовлечение пациента в процесс планирования лечения [39]. Возможно, именно в плоскости контакта врач–пациент заложен значительный и еще не вполне исследованный потенциал для улучшения приверженности больного медицинским рекомендациям.

Профилактика и коррекция органических психических расстройств при артериальной гипертензии

Результаты исследований

Среди коморбидных АГ психопатологических нарушений наибольшее внимание исследователей привлекают когнитивные расстройства.

АГ — подтвержденный фактор риска когнитивных расстройств различного уровня (легких, умеренных когнитивных расстройств, сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера), причем доказано, что адекватная антигипертензивная терапия и эффективный контроль АД позволяют затормозить когнитивное снижение и редуцировать риск развития грубых когнитивных нарушений [46–49]. В структуре легких когнитивных дисфункций при АГ ведущее место занимают нарушение исполнительных функций (функций высокого уровня, обеспечивающих контроль и регуляцию когнитивной деятельности) и снижение скорости переработки информации. Данные относительно влияния АГ на другие аспекты когнитивного функционирования более противоречивы, однако в целом есть основания утверждать, что «когнитивные осложнения» АГ в длительной перспективе носят генерализованный характер, и относительно интактными остаются лишь компоненты так называемого «кристаллического интеллекта», то есть прижизненно сформированные знания, умения, навыки.

Парадоксально, но при обилии работ, посвященных роли контроля и терапии АГ в формировании прогноза когнитивного функционирования, исследования, направленные на оценку психологической профилактики и коррекции когнитивных нарушений у пациентов с АГ, единичны. Доступные работы, посвященные данной проблеме, включают в качестве целевой выборки в основном лиц с физиологическим когнитивным старением, легким когнитивным расстройством и сосудистой деменцией без уточнения характера сердечно-сосудистой патологии. Вместе с тем важным результатом этих неспецифически ориентированных исследований являются свидетельства улучшения когнитивного функционирования и/или уменьшения темпов когнитивного снижения при когнитивных тренировках и общей высокой когнитивной активности [50, 51].

В. Y. Li с соавторами (2017) представили обзор 10 метааналитических исследований, посвященных оценке эффективности когнитивных тренировок у пожилых людей без клинически значимых когнитивных расстройств, у лиц с легким когнитивным расстройством и болезнью Альцгеймера [50]. Авторы делают вывод об умеренном положительном влиянии когнитивных тренировок на когнитивные функции как при физиологическом старении, так и при клинически значимых нарушениях когнитивных функций. Одно из наиболее ярких исследований последнего десятилетия — американская программа ACTIVE Cognitive Training Trial, включившая более 2800 пожилых людей без клинически значимых когнитивных расстройств с длительным проспективным наблюдением [52]. Было установлено, что когнитивный тренинг памяти, мышления и темпа переработки информации, состоящий из 10 занятий с несколькими поддерживающими занятиями спустя 11 и 35 месяцев, имеет устойчивый положительный эффект даже спустя 10 лет.

Необходимо отметить, что важным ограничением большинства когнитивных тренировок является специфичность их эффектов в отношении тренируемых функций, отсутствие переноса результатов на другие когнитивные функции, что делает наиболее перспективными комплексные программы вмешательства.

В отдельных работах также ставится под сомнение целесообразность стандартных когнитивных тренировок в случае клинически значимых когнитивных расстройств. Так, A. A. Bahar-Fuchs и соавторы (2013) в систематическом обзоре исследований когнитивных вмешательств при деменции отмечают, что для пациентов с деменцией предпочтительна индивидуальная когнитивная реабилитация, по-

могающая адаптироваться в привычных условиях и решать повседневные бытовые задачи, а не отвлеченная тренировка когнитивных функций вне контекста их применения [53].

Обсуждение

Исследования свидетельствуют о перспективности и целесообразности когнитивных тренировок как средства улучшения когнитивного функционирования независимо от исходного когнитивного статуса, то есть и при когнитивной сохранности, и при наличии когнитивных нарушений различной степени выраженности. В то же время вопрос о том, способны ли когнитивные тренировки снизить риск развития субклинических и клинически значимых когнитивных нарушений на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, остается открытым. Подавляющее большинство оценивавшихся программ вмешательства реализовывались среди пожилых лиц, что, безусловно, удобно и целесообразно, учитывая более высокую распространенность когнитивных отклонений в данной возрастной группе. Вместе с тем получены свидетельства повышенного риска когнитивной дисфункции у молодых пациентов с АГ и пациентов среднего возраста [54, 55]. Более того, в отдельных работах выявлена уязвимость когнитивных функций у лиц с повышенным нормальным АД [56] и повышенным риском АГ [57]. Об эффективности когнитивных вмешательств, их результатах в краткосрочной и долгосрочной перспективе в этих группах практически ничего не известно.

Заключение

Обобщая результаты настоящего анализа, можно сделать следующие выводы.

Прежде всего: существует положительный опыт применения психокоррекционных и психотерапевтических методов в профилактике и лечении АГ, коррекции и предупреждении ее осложнений. Однако этот опыт зачастую не выдерживает строгой проверки, если ориентироваться на требования доказательной медицины. Наименее убедительны данные в пользу возможностей психологии и психотерапии в решении задачи профилактики АГ. С другой стороны, достаточно обоснованы и эффективны психологические методы коррекции и предупреждения когнитивных нарушений, хотя оценка данных вмешательств проводилась без контроля АД. В исследованиях была продемонстрирована эффективность отдельных психологических методов в решении задачи снижения АД при АГ и обеспечении приверженности лечению пациентов, однако большинство психокоррекционных и психо-

терапевтических технологий в этой области все же не приводит к результатам необходимой значимости и воспроизводимости.

Таким образом, возможности психокоррекции и психотерапии в оказании реальной помощи пациентам с АГ или риском АГ в настоящее время имеют ограничения.

Для прояснения истоков этих ограничений необходимо ответить на вопрос, где заложена «ошибка»: а) в недостаточности знаний о психосоматических механизмах патогенеза АГ и детерминантах поведения пациента, б) в самих применяемых методах психокоррекции и психотерапии, в) в погрешностях организации исследований или г) в интерпретации их результатов? Возможно также, что методы психокоррекции и психотерапии недоступны оценке в соответствии с требованиями доказательной медицины из-за чрезмерной сложности, многогранности предмета, трудностей адекватной объективации того, что происходит в процессе и в результате психологического вмешательства.

Анализируя состояние актуального знания о роли психологических характеристик в развитии и клинической динамике АГ, можно утверждать, что несмотря на значительные достижения в этой области, вопрос о том, как и почему влияние определенных психогенных факторов способствует постепенному развитию устойчиво повышенного АД, остается открытым. Неясно, насколько единообразно значение психогенных факторов в развитии и клинической динамике АГ в разных клинических и социальных подгруппах, у лиц с разными психологическими особенностями. Возможно, необходим дифференцированный подход при выборе методов психологического вмешательства в связи с задачами снижения АД, что не учитывается в современных исследованиях. Аналогично, возможно неодинаковое влияние различных факторов у разных пациентов с низкой приверженностью лечению. Перспективы применения дифференцированного подхода заслуживают специального изучения наряду с изучением возможностей новых психокоррекционных и психотерапевтических методов.

В настоящее время спектр методов, используемых в психологическом сопровождении лечения АГ и подлежащих оценке в рамках рандомизированных контролируемых исследований, ограничен поведенческим и когнитивно-поведенческим подходами. Их очевидные преимущества заключаются в высокой регламентированности и алгоритмизированности, которые облегчают создание единообразных условий для участников, обеспеченность адекватными концептуальными моделями, удобство для организации исследований

по оценке эффективности. Вместе с тем уже сейчас очевидны ограничения данных методов в понимании сложных форм поведения и переживаний человека, в разработке методов их коррекции. Представляли бы несомненный интерес выборочные подробные описания случаев успеха и неуспеха в применении различных психокоррекционных и психотерапевтических методов у пациентов с АГ или риском АГ. Такой анализ, дополняющий конкретным психологическим содержанием математико-статистические данные, позволил бы углубить понимание сильных и слабых сторон используемых методов, а также увидеть перспективы для применения новых подходов.

Сохраняет свою актуальность вопрос о качестве исследований по оценке эффективности психологических вмешательств. Авторы метааналитических обзоров указывают на наличие методологических и методических погрешностей в работах, оценивающих эффекты психокоррекционных и психотерапевтических программ. В связи с этими ограничениями большая часть исследовательских работ исключается из анализа, что может приводить к определенной тенденциозности в результатах. Вне поля зрения исследователей также остаются значимые аспекты самого процесса вмешательства: мотивация пациента, его «приверженность» психотерапии, качество контакта и взаимодействия пациента и врача (психолога), психологические предпосылки успеха и неуспеха вмешательства и так далее.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на все ограничения, большинство психокоррекционных и психотерапевтических методов, как показывают исследования, предпочтительнее, чем отсутствие вмешательства, и относительно малоэффективны лишь на фоне активного контроля (то есть по сравнению с неспецифическими психологическими или иными вмешательствами). Это свидетельствует в пользу чрезвычайно важного обстоятельства: само внимание, заинтересованное и доброжелательное отношение являются во многом целительными, а значит, у врача всегда есть в наличии универсальное средство помощи своим пациентам.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ланг Г. Ф. Избранные труды. М.: Медицина, 1975. 232 с. [Lang GF. Selected works. M.: Meditsina, 1975. 232 p. In Russian].
2. Alexander F. Psychosomatic medicine. New York: W. W. Norton and Co, 1950. 288 p.

3. Dunbar HF. Mind and body: psychosomatic medicine, new enlarged edition; New York: Random House, 1955. 263 p.
4. Binger CA. Critique of psychotherapy in arterial hypertension. Bull N Y Acad Med. 1945;21(11):610–615.
5. Китаев-Смык Л. А. Психология стресса. Психологическая антропология стресса. М.: Академический проект, 2009. 943 с. [Kitaev-Smyk LA. Psychology of stress. Psychological anthropology of stress. M.: Akademicheskii Project, 2009. 943 p. In Russian].
6. Вассерман Л. И., Абабков В. А., Трифонова Е. А. Совладание со стрессом: теория и психодиагностика. СПб.: Речь, 2010. 192 с. [Wasserman LI, Ababkov VA, Trifonova EA. Coping with stress: theory and psychodiagnostics. SPb: Rech, 2010. 192 p. In Russian].
7. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. J Hum Hypertens. 2009;23(1):12–9. doi:10.1038/jhh.2008.74
8. Babu GR, Jotheeswaran A, Mahapatra T, Mahapatra S, Kumar A Sr, Detels R et al. Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. Occup Environ Med. 2014;71(3):220–7.
9. Погосова Г. В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка. Кардиология. 2007;47(2):65–72. [Pogosova GV. Psychological stress and acknowledgement of its value as a first order cardiovascular risk factor. Kardiologiya. 2007;47(2):65–72. In Russian].
10. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. Curr Hypertens Rep. 2014;16(10):483. doi:10.1007/s11906-014-0483-3
11. Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T, Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:1121–30. doi:10.2147/NDT.S77710
12. Айвазян Т. А. Психорелаксация в лечении гипертонической болезни. Кардиология. 1991;31(2):95. [Ayvazian TA. Psycho-relaxation in the treatment of hypertension. Kardiologiya. 1991;31(2):95–98. In Russian].
13. Dickinson HO, Campbell F, Beyer FR, Nicolson DJ, Cook JV, Ford GA et al. Relaxation therapies for the management of primary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1):CD004935. doi:10.1002/14651858.CD004935.pub2
14. Wang J, Xiong X, Liu W. Yoga for essential hypertension: a systematic review. Gonzalez GE, ed. PLoS ONE. 2013;8(10):e76357. doi:10.1371/journal.pone.0076357
15. Tyagi A, Cohen M. Yoga and hypertension: a systematic review. Altern Ther Health Med. 2014;20(2):32–59.
16. Kim I-H, Kim C, Seong K, Hur M-H, Lim HM, Lee MS. Essential oil inhalation on blood pressure and salivary cortisol levels in prehypertensive and hypertensive subjects. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM. 2012; 2012:984203. doi:10.1155/2012/984203
17. Kühlmann AYR, Etnel JRG, Roos-Hesselink JW, Jeekel J, Bogers AJJC, Takkenberg JJM. Systematic review and meta-analysis of music interventions in hypertension treatment: a quest for answers. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:69. doi:10.1186/s12872-016-0244-0
18. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep. 2007;9(6):520–8.
19. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from

- the American Heart Association. *Hypertension*. 2013;61(6):1360–83. doi:10.1161/HYP.0b013e318293645f
20. Nakao M, Yano E, Nomura S, Kuboki T. Blood pressure-lowering effects of biofeedback treatment in hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res*. 2003;26(1):37–46.
21. Linden W, Moseley JV. The efficacy of behavioral treatments for hypertension. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2006;31(1):51–63.
22. Nolan RP, Floras JS, Harvey PJ, Kamath MV, Picton PE, Chessex C et al. Behavioral neurocardiac training in hypertension: a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2010;55(4):1033–9.
23. Greenhalgh J, Dickson R, Dundar Y. Biofeedback for hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2010;28(4):644–52. doi:10.1097/HJH.0b013e318283370e20
24. Blom K, Baker B, How M, Dai M, Irvine J, Abbey S et al. Hypertension analysis of stress reduction using mindfulness meditation and yoga: results from the HARMONY randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):122–9.
25. Linden W. Psychologic treatment for hypertension can be efficacious. *Prev Cardiol*. 2003;6(1):48–53.
26. Bloomfield DA, Park A. Decoding white coat hypertension. *World J Clin Cases*. 2017;5(3):82–92.
27. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med*. 1998;20(4):441–8.
28. Batey DM, Kaufmann PG, Raczynski JM, Hollis JF, Murphy JK, Rosner B et al. Stress management intervention for primary prevention of hypertension: detailed results from Phase I of Trials of Hypertension Prevention (TOHP-I). *Ann Epidemiol*. 2000;10(1):45–58.
29. Wang SZ, Li S, Xu XY, Lin GP, Shao L, Zhao Y et al. Effect of slow abdominal breathing combined with biofeedback on blood pressure and heart rate variability in prehypertension. *J Altern Complement Med*. 2010;16(10):1039–45. doi:10.1089/acm.2009.0577
30. Lin G, Xiang Q, Fu X, Wang S, Wang S, Chen S et al. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J Altern Complement Med*. 2012;18(2):143–52. doi:10.1089/acm.2010.0607
31. Xu XY, Gao J, Ling D, Wang TH. Biofeedback treatment of prehypertension: analyses of efficacy, heart rate variability and EEG approximate entropy. *J Hum Hypertens*. 2007;21(12):973–5. doi:10.1038/sj.jhh.1002237
32. Hughes JW, Fresco DM, Myerscough R, van Dulmen MH, Carlson LE, Josephson R. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for prehypertension. *Psychosom Med*. 2013;75(8):721–8. doi:10.1097/PSY.0b013e3182a3e4e5
33. Clifford PA, Tan SY, Gorsuch RL. Efficacy of a self-directed behavioral health change program: weight, body composition, cardiovascular fitness, blood pressure, health risk, and psychosocial mediating variables. *J Behav Med*. 1991;14(3):303–323.
34. Vásquez E, Strizich G, Gallo L, Marshall SJ, Merchant GC, Murillo R et al. The role of stress in understanding differences in sedentary behavior in Hispanic/Latino adults: results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sociocultural Ancillary Study. *Journal of Physical Activity & Health*. 2016;13(3):310–317. doi:10.1123/jpah.2014–0608
35. Yau YH, Potenza MN. Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinol*. 2013;38(3):255–67.
36. Siegrist J, Rödel A. Work stress and health risk behavior. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(6):473–81.
37. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004804.
38. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health*. 2013;16(5):863–71. doi:10.1016/j.jval.2013.03.1631
39. Matthes J, Albus C. Improving Adherence with medication: a selective literature review based on the example of hypertension treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(4):41–47. doi:10.3238/arztebl.2014.0041
40. Ли В. В., Каусова Г. К., Свитич Т. Н., Каражанова Л. К. Результаты образовательной деятельности школы здоровья для пациентов с артериальной гипертензией — опыт 10 лет работы. *Наука и здравоохранение*. 2014;1:31–34. [Li VV, Kausova GK, Svitich TN, Karashanova LK. The results of educational activity of the health school for patients with arterial hypertension — a 10-year experience. *Science and Healthcare*. 2014;1:31–34. In Russian].
41. Балкаров И. М., Козлова В. Г., Шоничев Д. Г., Новикова М. С., Соловьева О. Л., Шахнова Е. А. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертензией (опыт «Школы пациента с артериальной гипертензией»). *Терапевтический архив*. 2000;72(1):47–51. [Balkarov IM, Kozlova VG, Shonichev DG, Novikova MS, Solov'eva OL, Shakhnova EA. Some approaches to the increasing of the quality of treatment of patients with arterial hypertension (the experience of a "School for patients with arterial hypertension"). *Ter Arkh*. 2000;72(1):47–51. In Russian].
42. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–14. doi:10.4065/mcp.2010.0575
43. Stavropoulou C. Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: evidence from a European survey. *Patient Educ Couns*. 2011;83(1):7–13. doi:10.1016/j.pec.2010.04.039
44. Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care*. 2009;47(8):826–34.
45. Račić MN, KusmukSH, Mašić SR, Ivković NM, Joksimović VR, Matović JM. Impact of the physician-patient relationship on the treatment outcomes of arterial hypertension. *Opštamedicina*. 2017;23(1–2):1–8.
46. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. *Hypertension*. 2012;60(2):260–268.
47. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*. 2016;68(6):e67–e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053
48. Obisesan TO. Hypertension and cognitive function. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(2):259–288.
49. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):547–58. doi:10.1007/s11906–013–0398–4
50. Li BY, Wang Y, Tang HD, Chen SD. The role of cognitive activity in cognition protection: from Bedside to Bench. *Transl Neurodegener*. 2017;6:7. doi:10.1186/s40035–017–0078–4
51. Cheng ST. Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(9):85. doi:10.1007/s11920–016–0721–2
52. Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW et al. ACTIVE Study Group. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):16–24. doi:10.1111/jgs.12607

53. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6): CD003260. doi:10.1002/14651858.CD003260.pub2

54. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(12):1308–15.

55. Gupta R, Solanki RK, Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(1):43–50.

56. Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Bruchmann M, Duning T, Dziewas R et al. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension.* 2008;51(3):663–8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105577

57. McCubbin JA, Peach H, Moore DD, Pilcher JJ. Decreased Cognitive/CNS function in young adults at risk for hypertension: effects of sleep deprivation. *Int J Hypertens.* 2012;2012:989345. doi:10.1155/2012/989345

Информация об авторах

Алехин Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена» Минобрнауки России;

Дубинина Елена Александровна — кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена» Минобрнауки России, научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России.

Author information

Anatoliy N. Alekhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia;

Elena A. Dubinina, PhD of Psychology, Associate Professor, Department for Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia, Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 159.922:616.12-008.331

Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии

О. Н. Антропова, И. В. Осипова

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

Контактная информация:

Антропова Оксана Николаевна,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России,
пр. Ленина, д. 40, г. Барнаул,
Россия, 656038.
E-mail: antropovaon@mail.ru

Статья поступила в редакцию
02.05.17 и принята к печати 24.05.17.

Резюме

Повышенная реактивность артериального давления (АД) на стресс (стресс-реактивность) является, пожалуй, одной из центральных патогенетических теорий, а также одним из важнейших предвестников клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. Как показали исследования последних лет, применение различных видов нагрузочных тестов у здоровых людей и больных артериальной гипертензией позволяет получать важную дополнительную информацию не только о функциональном состоянии и резервных возможностях сердечно-сосудистой системы, но в ряде случаев оценить прогноз и риск развития заболевания. В статье представлен обзор литературных данных и многолетних собственных наблюдений, посвященных взаимосвязи повышенной стресс-реактивности с факторами риска, состоянием сосудистой стенки, сердечно-сосудистым прогнозом. Выявленные особенности создают более полную картину патогенетических влияний стресс-реактивности и в перспективе позволят составлять индивидуальный прогноз развития сердечно-сосудистого заболевания с последующей разработкой эффективных профилактических программ.

Ключевые слова: стресс-реактивность, сосуды, симпатoadреналовая система, артериальная гипертензия

Для цитирования: Антропова О. Н., Осипова И. В. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):145–150. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150

Reactivity to psychoemotional stress: clinical aspects in hypertension

O. N. Antropova, I. V. Osipova

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:

Oksana N. Antropova,
Altai State Medical University,
40 Lenin street, Barnaul, 656038 Russia.
E-mail: antropovaon@mail.ru

Received 2 May 2017;
accepted 24 May 2017.

Abstract

Increased stress reactivity of blood pressure is one of the central pathogenesis theories, as well as one of the most important precursors of the clinical symptoms of cardiovascular diseases. Recent studies have shown that different exercise tests in healthy and hypertensive people provide important additional information about the functional status and reserve capabilities of the cardiovascular system, as well as help to estimate the prognosis and morbidity risks. The article reviews the literature data and long-term own observations on the relationship between increased stress reactivity and risk factors, the state of the vascular wall, and the cardiovascular prognosis. These data increase our understanding of the pathogenetic effects of stress reactivity and in the future can enable to define an individual cardiovascular prognosis and development of effective preventive measures.

Key words: stress reactivity, vessels, sympathetic-adrenal system, hypertension

For citation: Antropova ON, Osipova IV. Reactivity to psychoemotional stress: clinical aspects in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):145–150. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150

Введение

Повышенная стресс-реактивность артериального давления (АД) является, пожалуй, одной из центральных патогенетических теорий, а также одним из важнейших предвестников клинических симптомов такого распространенного заболевания, как артериальная гипертензия (АГ) [1]. Представления о психоэмоциональном стрессе (синонимы: эмоциональный, психосоциальный, психологический, психоэмоциональное напряжение) сформировались благодаря тому, что была установлена приоритетная роль психоэмоциональных и психосоциальных факторов (стрессоров) окружающей среды в развитии данного состояния.

Существуют различные подходы к оценке наличия и степени психоэмоционального стресса. Метаанализ, проведенный J. Thayer с соавторами (2012), подтвердил роль вариабельности сердечного ритма в качестве маркера стресса [2]. Другим распространенным методом оценки стресса является применение психологических шкал и опросников.

Среди них наиболее часто используются Шкала восприятия стресса PSS (Perceived stress scale), характеризующая выраженность индивидуального восприятия стрессовых ситуаций; шкала PSM-25 (Psychological stress measure), позволяющая определить интегральный показатель психической напряженности [3]. Еще одним подходом является использование тестов, модулирующих стресс и позволяющих обнаружить реакцию гемодинамики на это воздействие. Применение различных видов стресс-тестов у здоровых людей и больных АГ позволяет получать важную дополнительную информацию не только о функциональном состоянии и резервных возможностях сердечно-сосудистой системы, но в ряде случаев оценить прогноз и риск развития заболевания. Патофизиологическим механизмом, объясняющим колебания АД в ответ на психические тесты, прежде всего является гиперреактивность симпатической нервной системы (СНС), которая имеет непосредственную связь с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Предыдущие исследования у пациентов с АГ показали более высокую реактивность в ответ на стрессовые стимулы различного рода, такие как физическая активность [4], индуцированная инсулином гипогликемия [5], холоддовая проба [6], тесты на умственное напряжение и публичные выступления [7]. Лишь в немногих исследованиях изучалась реакция на стресс при ранней стадии развития АГ. С. Е. Schwartz и соавторы (2011) обнаружили, что предгипертензия вызвала более выраженный ответ прессора на психоэмоциональный стресс (арифметический тест) по сравнению с таковым у нормотензивных лиц [8]. В другой работе продемонстрировано усиление высвобождения норадреналина в ответ на психическое напряжение у молодых пациентов, не получавших лечение на ранней стадии АГ, по сравнению со здоровыми людьми [9].

Существуют доказательства того, что психоэмоциональный стресс может не только повышать АД, но и усиливать его колебания [10]. Так, прессорный ответ на измерение АД сфигмоманометром был связан со сложными изменениями активности СНС, обусловленными центральной регуляцией из диэнцефальной области, отвечающей в том числе за эмоции и поведенческие реакции [11].

Имеются противоречивые данные по возможности воспроизведения стресс-тестов в практике, и продолжается поиск наиболее доступного лабораторного теста [12, 13]. Применение различных видов нагрузочных тестов у здоровых людей и больных АГ позволяет получать важную дополнительную информацию не только о функциональном состоянии и резервных возможностях сердечно-сосудистой системы, но в ряде случаев оценить прогноз и риск развития заболевания. Однако стрессоры могут вызывать различные эффекты на сердце и сосуды [14]. В качестве тестов, имитирующих острую психоэмоциональную нагрузку, наиболее часто используют тест «математический счет» и тест с публичным чтением незнакомого текста. На повышенную стресс-реактивность в тесте «математический счет» указывает прирост систолического АД более 7%, и/или прирост частоты сердечных сокращений более 10% (чувствительность метода — 100%, специфичность — 75%, эффективность — 87%) [15].

В настоящее время наиболее дискуссионными и актуальными являются вопросы взаимосвязи стресс-реактивности не только с гемодинамическими, но и с метаболическими факторами (прежде всего ожирением), сосудистым ремоделированием, кардиоваскулярным прогнозом.

Стресс-реактивность и ожирение

Имеется предположение о том, что психоэмоциональный стресс способствует ожирению, связанному с повышением АД [46]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между ожирением и АГ, и, в частности, роль, которую играет в этом контексте СНС, все еще остаются предметом серьезных дискуссий [16].

В литературе имеются противоположные данные о влиянии ожирения на стресс-реактивность пациентов. В исследовании А. Garafova и соавторов (2014) было показано, что наличие ожирения не изменяет реакцию АД и катехоламинов на психоментальный тест у молодых людей с АГ [9]. Низкая реактивность на психоэмоциональную нагрузку была выявлена у пациентов с ожирением в конкретных работах [16, 17].

Это противоречит данным нескольких исследований, напротив, показавших повышенную реакцию АД на модель психоэмоционального стресса у лиц с ожирением и АГ [18]. В наших работах у мужчин с абдоминальным ожирением по сравнению с лицами с нормальной окружностью талии были выявлены большие приросты систолического АД и частоты сердечных сокращений на 33,8 ($p = 0,001$) и 25,4% ($p = 0,001$) [19].

Возможно, полученные неоднозначные выводы связаны с различием в базальных уровнях СНС у пациентов или с различными реакциями АД и катехоламинов при разных вариантах стресс-тестов.

Стресс-реактивность: есть ли влияние на сосуды?

В ранее проведенных исследованиях было показано, что независимо от применяемого теста стресс-реактивность и низкое постстрессовое восстановление ассоциированы с повышением АД, увеличением массы левого желудочка, субклиническим атеросклерозом [20]. В исследовании корейских авторов показано, что тревога и эмоциональная реакция на стресс значительно предсказывали артериальную жесткость у лиц младше 60 лет. Авторы исследования считают, что артериальная жесткость может быть механизмом, объясняющим связь между тревогой и риском АГ [21].

По данным нашего исследования [22], взаимосвязь реактивности гемодинамики в ответ на стресс зависит от исходного состояния пациентов. Было выявлено, что лица с предгипертензивным состоянием (высокое нормальное АД), имеющие повышенную стресс-реактивность в пробе «математический счет», характеризуются большей частотой утолщения комплекса интима-медиа (толщина комплекса интима-медиа, ТИМ: 0,9–1,3 см) брахиоце-

фальных сосудов (БЦС) в 1,9 раза ($\chi^2 = 5,12$, $p = 0,02$) и атером (ТИМ $> 1,3$ мм) в 3,7 раза ($\chi^2 = 6,3$, $p = 0,01$) по сравнению с обследованными с нормальной реактивностью. При АГ ТИМ БЦС не зависела от типа реагирования. Однако нами было установлено, что у пациентов с повышенной стресс-реактивностью по сравнению с нормальной реактивностью с большей частотой выявляется повышенная сосудистая жесткость (скорость распространения пульсовой волны ≥ 10 м/с) — в 6,1 раза чаще ($\chi^2 = 22,56$, $p < 0,001$) при предгипертензии и в 2,8 раза чаще ($\chi^2 = 15,9$, $p = 0,001$) при АГ. Кроме того, у мужчин с повышенной стресс-реактивностью чаще обнаруживается повышение центрального аортального давления (показателя артериальной жесткости) в 2,1 раза ($\chi^2 = 9,56$, $p < 0,001$) при предгипертензии и в 2 раза ($\chi^2 = 12,4$, $p = 0,001$) при АГ [23].

С практической точки зрения, на наш взгляд, интересными являются результаты, свидетельствующие о том, что при повышенной стресс-реактивности у мужчин с предгипертензией признаки бессимптомного сосудистого поражения выявляются с частотой, сопоставимой у лиц с АГ. Следует отметить, что стратификация кардиоваскулярного риска у лиц с предгипертензией, как и у молодых пациентов с 1-й степенью АГ, до конца не определена. По нашему мнению, использование стресс-теста «математический счет» позволит выделять группу пациентов, у которых необходимы дополнительные методы исследования для оценки состояния сосудистой стенки и определения своевременной профилактической тактики. Важно, что эта методика является скрининговой, не требует дополнительного оборудования и больших временных затрат.

Стресс-реактивность и прогноз сердечно-сосудистых осложнений

Известно, что при воздействии стресса запускается ряд каскадных реакций, приводящих к различным гемодинамическим изменениям с формированием повышенной стресс-реактивности и увеличенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [24, 25].

Однако имеются и противоположные результаты, а единого мнения по-прежнему нет. Возможной причиной этого могут быть и гендерные различия стресс-реактивности, влияние других факторов риска.

Нами было проведено ретроспективное исследование ($n = 204$), посвященное выявлению предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с АГ [26]. Оценка результатов исследования проводилась за 5 лет и за 1 год до наступления сердечно-сосудистого осложнения. При проведении

логит-регрессионного анализа выявлено, что наиболее значимыми факторами за 5 лет до сердечно-сосудистого осложнения были: холестерин липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, частота сердечных сокращений > 80 уд/мин, диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, ранний семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л, возраст и курение. Реактивность гемодинамических показателей вносила вклад в сердечно-сосудистое осложнение при приросте диастолического АД по тесту «математический счет» $> 6\%$ (отношение рисков = 2,87, 95% доверительный интервал 1,12–7,38, $p = 0,03$), приросте частоты сердечных сокращений $> 10\%$ (отношение рисков = 2,9, 95% доверительный интервал 1,03–8,15, $p = 0,04$). За 1 год до развития сердечно-сосудистого осложнения наличие прироста по тесту «математический счет» систолическое АД $> 7\%$ и частота сердечных сокращений $> 10\%$ увеличивали риск развития сердечно-сосудистого осложнения в 3 раза ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно), а диастолического АД $> 6\%$ — в 9 раз ($p = 0,006$).

Выявленные особенности создают более полную картину патогенетических влияний стресс-реактивности и в перспективе позволят составлять индивидуальный прогноз развития сердечно-сосудистых событий с последующей разработкой эффективных профилактических программ.

Заключение

Таким образом, данные литературы определяют возрастающий интерес к проблеме реактивности на психоэмоциональный стресс. Нейроэндокринные механизмы, лежащие в основе стресса и приводящие к формированию АГ, остаются не до конца изученными. При этом показано, что ключевыми факторами, определяющими роль стресс-реактивности в развитии сердечно-сосудистой патологии, являются метаболические компоненты (прежде всего ожирение) и сосудистое ремоделирование (атеросклероз периферических сосудов и артериальная ригидность). Перспективным для практического здравоохранения является использование скрининговых стресс-тестов для определения индивидуального диагностического алгоритма не только при АГ, но и при предгипертензии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Афтanas Л. И., Павлов С. В., Брак И. В., Коренек В. В. Индивидуальные predispositions к неосознаваемому восприятию лицевых стимулов угрозы и положительного подкрепления и кардиоваскулярная стресс-реактивность. Вестник РАМН. 2013;111:3–6. [Aftanas L, Pavlov S, Brak I, Korenek V. Individual predispositions to the unconscious perception of facial stimuli of threat and positive reinforcement and cardiovascular stress-reactivity. Vestnik RAMN. 2013;111:3–6. In Russian].
2. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):747–756.
3. Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):128–143. [Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenetic mechanisms of the formation of persistent arterial hypertension in chronic psychoemotional stress. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):128–143.
4. Lambert EA, Lambert GW. Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(3):244–248.
5. Radikova Z, Penesova A, Cizmarova E, Huckova M, Kvetnasky R, Vigas M et al. Decreased pituitary response to insulin-induced hypoglycaemia in young lean male patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(7):510–516.
6. Reimann M, Hamer M, Schlaich MP, Malan NT, Ruediger H, Ziemssen T et al. Greater cardiovascular reactivity to a cold stimulus is due to higher cold pain perception in black Africans: the Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans (SABPA) study. *J Hypertens*. 2012;30(12):2416–2424.
7. Palatini P, Brattip P, Palomba D, Bonso E, Saladini F, Benetti E et al. BP reactivity to public speaking in stage 1 hypertension: influence of different task scenarios. *Blood Press*. 2011;20(5):290–295.
8. Schwartz CE, Durocher JJ, Carter JR. Neurovascular responses to mental stress in prehypertensive humans. *J Appl Physiol*. 2011;110(1):76–82.
9. Garafova A, Penesova A, Cizmarova E, Marko A, Vlcek M, Jezova D. Cardiovascular and sympathetic responses to a mental stress task in young patients with hypertension and/or obesity. *Physiol Res*. 2014;63(Suppl 4):459–467.
10. Троицкая Е. А., Котовская, Ю. В., Кобалава Ж. Д. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления. Артериальная гипертензия. 2013;19(1):6–17. [Troitskaya EA, Kotovskaya YuV, Kobalava ZhD. Evolution of the notions of the significance of the blood pressure variability. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):6–17. In Russian].
11. Webb AJ, Fisher U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):906–915.
12. Jarczok MN, Jarczok M, Mauss D, Koenig J, Li J, Herr RM et al. Autonomic nervous system activity and workplace stressors a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(8):1810–1823.
13. Simoes GM, Campagnaro BP, Tonini CL, Meyrelles SS, Kuniyoshi FH, Vasquez EC. Hemodynamic reactivity to laboratory stressors in healthy subjects: influence of gender and family history of cardiovascular diseases. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):848–856.
14. Mestanik M, Mestaniovak A, Visnovcova Z, Calkovska A, Tonhajzerova I. Cardiovascular sympathetic arousal in response to different mental stressors. *Physiol Res*. 2015;64 (Suppl 5):585–594.
15. Осипова И. В., Антропова О. Н., Воробьева Е. Н., Пырикова Н. В. Способ прогнозирования артериальной гипертензии на рабочем месте у лиц операторских профессий: патент 2371083.2009. Российская Федерация: А61В5/02. 2008115809/14; 27.10.2009). [Osipova IV, Antropova ON, Vorobyova EN, Pyrikova NV. A method for hypertension predicting in the workplace at the operator occupations persons: Patent 2371083.2009. Russian Federation: A61B5/02. 2008115809/14; 27.10.2009). In Russian].
16. Canale MP, Manca DI, Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013;865965.
17. Messina G, De Luca V, Viggiano A, Ascione A, Iannaccone T, Chieffis S et al. Autonomic nervous system in the control of energy balance and body weight: personal contributions. *Neurol Res Int*. 2013;639280.
18. Palatini P, Bratti P, Paloba D, Bonso E, Saladini F, Benetti E et al. BP reactivity to public speaking in stage 1 hypertension: influence of different task scenarios. *Blood Press*. 2011;20(5):290–295.
19. Осипова И. В., Зальцман А. Г., Пырикова Н. В., Лобанова Н. А., Шахматова К. И. Особенности стресс-реактивности больных с артериальной гипертензией на рабочем месте. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(4):21–25. [Osipova IV, Zalzman AG, Pyrikova NV, Lobanova NA, Shakhmatova KI. Features of stress reactivity in patients with arterial hypertension in the workplace. Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(4):21–25. In Russian].
20. Middeke M, Goss F. Masked stress-induced arterial hypertension. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(48):2447–2450.
21. Logan JG, Barksdale DJ, Carlson J, Carlson BW, Rowsey PJ. Psychological stress and arterial stiffness in Korean Americans. *J Psychosom Res*. 2012;73(1):53–58.
22. Осипова И. В., Антропова О. Н., Кондаков В. Д., Пырикова Н. В., Батанина И. А., Бондарева Ю. Б. Функциональные предикторы атеросклероза и профессиональный стресс. Атеросклероз. 2014;10(1):11–15. [Osipova I, Antropova O, Kondakov V, Pyrikova NV, Batanina IA, Bondareva YuB. Functional predictors of atherosclerosis and occupational stress. Ateroskleros = Atherosclerosis. 2014;10(1):11–15. In Russian].
23. Антропова О. Н., Осипова И. В., Кондаков В. Д. Роль центрального артериального давления в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с предгипертензией. Атеросклероз. 2015;11(4):62–68. [Antropova O, Osipova I, Kondakov V. The role of central arterial pressure in the development of cardiovascular remodeling in patients with prehypertension. Ateroskleros = Atherosclerosis. 2015;11(4):62–68. In Russian].
24. Manchia G, De Backer G, Dominiczak A. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357.
25. Huang Y, Wang S, Cai X. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a metaanalysis. *BMC Med*. 2013;11:177–186.
26. Osipova IV, Miroshnichenko A, Antropova O, Pyrikova N, Zaltsman A. Prognosis masked hypertension in five years. EuroPrevent Congress Abstracts. 2015; S109: P515.

Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;

Осипова Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Author information

Oksana N. Antropova, MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, Altai State Medical University;

Irina V. Osipova, MD, PhD, Professor, Head, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, Altai State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 159.922:577:632.938:616.12-008.331

Гормональные, иммунологические и психологические маркеры психоэмоционального напряжения у пациентов с артериальной гипертензией

О. Ю. Бастриков

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

Контактная информация:

Бастриков Олег Юрьевич,
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ»
Минздрава России,
ул. Воровского, д. 64, Челябинск,
Россия, 454092.
E-mail: obastrikov@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
12.02.17 и принята к печати 02.04.17.*

Резюме

Цель работы — изучить взаимосвязи психоэмоционального стресса, метаболических характеристик и структурно-функциональных показателей сердца и сосудов у мужчин с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В исследование включено 120 мужчин, из них 70 человек с АГ I–II стадии (средний возраст $21,4 \pm 2,3$ года, mean $\pm$ SD) и 50 практически здоровых лиц (средний возраст $21,5 \pm 1,4$ года, mean $\pm$ SD). Всем обследуемым проводились исследование гормональных, липидных, иммунологических показателей венозной крови натощак, ультразвуковое исследование сердца и сосудов, измерение артериального давления по стандартной процедуре, суточное мониторирование артериального давления, а также анкетирование с помощью психологических опросников. **Результаты.** У молодых мужчин с АГ выявлены значимо высокие уровни кортизола, интерлейкина-6, холестерина липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности. Для призывников с АГ оказались характерны: преобладание компонентов личностной тревожности, определенные копинг-стратегии (дистанцирование, самоконтроль, принятие ответственности). Выявленные ассоциации психологических и структурно-функциональных показателей сердца и сосудов могут оказаться полезными при планировании программ ранней профилактики кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с АГ. **Заключение.** При раскрытии психосоматических соотношений появляется возможность выяснять факторы и механизмы перехода нормы в патологию, развивать и реализовывать новые направления превентивной медицины на индивидуальном и популяционном уровнях, методы взаимодействия врачей психиатрической службы, медицинских психологов и врачей-интернистов.

Ключевые слова: стресс, кортизол, интерлейкин-6, липиды, гипертрофия левого желудочка

Для цитирования: Бастриков О. Ю. Гормональные, иммунологические и психологические маркеры психоэмоционального напряжения у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):151–161. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-151-161

Hormonal, immunological and psychological markers of emotional stress in hypertensive patients

O. Yu. Bastrikov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Oleg Yu. Bastrikov,
South Ural State Medical University,
64 Vorovskiy street, Chelyabinsk,
454092 Russia.
E-mail: obastrikov@yandex.ru

Received 17 February 2017;
accepted 2 April 2017.

Abstract

Objective. The objective was to study the relationship of mental and emotional stress, metabolic characteristics, structural and functional parameters of the heart and blood vessels in men with hypertension (HTN). **Design and methods.** We included 120 men, among them 70 subjects had HTN I–II stage (mean age $21,4 \pm 2,3$ years, mean $\pm$ SD) and 50 healthy individuals (mean age $21,5 \pm 1,4$ years, mean $\pm$ SD). All patient study of hormonal, lipid, fasting venous blood immunological parameters, ultrasound of the heart and blood vessels, blood pressure measurement according to standard procedure, 24-hour blood pressure monitoring, and psychological questionnaires were performed. **Results.** Young men with HTN showed higher levels of cortisol, interleukin-6, low density lipoprotein cholesterol, atherogenic index. Psychological features of hypertensive subjects were characterized by a predominance of personal anxiety, certain coping-strategies (distancing, self-control, acceptance of responsibility). The identified associations of psychological, structural and functional parameters of the heart can be useful for planning programs for early prevention of cardiovascular remodeling in HTN patients. **Conclusions.** Understanding the relationship of mental and somatic factors, we can find out the mechanisms of pathology development and to implement new methods of preventive medicine at the individual and population level, strategy of interaction between psychiatrists, medical psychologists and physicians.

Key words: stress, cortisol, interleukin-6, lipids, left ventricular hypertrophy

For citation: Bastrikov OYu. Hormonal, immunological and psychological markers of emotional stress in patients with hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):151–161. [doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-151-161](#)

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и ранней инвалидизации. Развитие первичной (эссенциальной) АГ опосредовано множеством сложно взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных, метаболических, иммунологических и многих других факторов. Среди них немаловажный вклад в формирование АГ вносит психоэмоциональный стресс. По данным Фремингемского исследования и международного многоцентрового

исследования INTERHEART Study психоэмоциональный стресс входит в число факторов сердечно-сосудистого риска первого порядка. До сих пор остается дискуссионным вопрос, каким образом эмоциональный стресс приводит к стойкому повышению артериального давления (АД) с развитием АГ. Трудности изучения механизмов взаимодействия эмоционального стресса и АГ заключаются в отсутствии общепринятых методик количественного измерения уровня стресса. Во многих клинических и экспериментальных работах авторы выявляют позитивные связи между действием психоэмоционального стресса и содержанием в плазме

крови интерлейкинов и С-реактивного белка [1], между концентрацией первичных и вторичных медиаторов синдрома стрессорного ответа и синдрома системного воспалительного ответа и развитием АГ [2]. Психофизиологическая стрессорная реакция наглядно демонстрирует, что эмоциональным, психическим стрессорам соответствует определенный анатомический субстрат (так называемая конверсия на орган). Представляет интерес изучение биохимических, нейрогуморальных, иммунологических коррелятов стресса, их связь со структурно-функциональными характеристиками сердца и сосудов у пациентов с АГ.

Цель исследования — изучить взаимосвязи психоэмоционального стресса, метаболических характеристик и структурно-функциональных показателей сердца и сосудов у мужчин с АГ.

Материалы и методы

Проведено кросс-секционное исследование мужчин призывного возраста. В исследование включено 120 человек, из них 70 человек с АГ I–II стадии и 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. Критериями исключения явились: АГ III стадии, симптоматические гипертензии, коморбидные соматические заболевания, отказ пациента от обследования. Все пациенты с АГ и лица контрольной группы прошли обследование в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК (IV пересмотр, 2010). Клиническая характеристика обследованных приведена в таблице 1.

Оценка поведенческих и биологических факторов риска проводилась в соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике ВНОК (2011), а также рекомендациями ГНИЦ ПМ Минздрава России (2005).

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась на 6-канальном электрокардиографе Siemens (Германия). ЭКГ записывали в 12 стандартных отведениях, с последующей оценкой ЭКГ-категорий по Миннесотскому коду.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом сканере GE LOGIQ 5 (США) датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку под углом 45° по стандартным методикам. Определялись основные показатели: толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, конечно-диастолический размер (КДР) и конечно-систолический (КСР) размер левого желудочка, конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка по алгоритму площадь–длина, диаметр аорты, мак-

симальный размер левого предсердия. Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux и N. Reichek: $ММЛЖ = 1,04 \times [(МЖП + ЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] \div 13,6$ [3], где МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка. ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела (индекс массы миокарда левого желудочка, ИММЛЖ). За признак гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца для мужчин взят стандартный критерий — $ИММЛЖ > 115 \text{ г/м}^2$. Фракция выброса рассчитывалась по формуле $(КДО - КСО) / КДО$.

Ультразвуковое сканирование сонных артерий (общей, наружной и внутренней) выполнялось на ультразвуковом сканере GE LOGIQ 5 (США) с линейным датчиком с частотой 10 МГц в М-, В-, CDW- и PW-режимах. Измерение толщины интимамедиа (ТИМ) сонной артерии проводилось по методике A. Poli и соавторов (1988) в общей сонной артерии, на ее дальней стенке, на 2 см проксимальнее бифуркации сонной артерии [4]. Проводилось по 5 измерений с интервалом 2 мм с обеих сторон с вычислением среднего из полученных 10 показателей. Сравнение показателей визуализации сердца, сосудов в обследованных группах приведено в таблице 2.

Измерение офисного АД проводилась по стандартной процедуре: с помощью нертутного откалброванного сфигмоманометра и универсальной манжеты трехкратно измеряли уровень АД в положении сидя после 5-минутного отдыха. В анализ включали значение среднего арифметического результатов трех измерений АД.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием носимого монитора АД системы «Валента» (СПб, Россия). Интервал между измерениями АД составлял 30 минут в период бодрствования и 60 минут во время сна. Все пациенты во время исследования заполняли индивидуальные дневники, где отражали физическую активность, умственную и эмоциональную нагрузку в дневное время, время отхода ко сну и подъема, а также качество сна. При этом анализировались стандартные показатели СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), среднего и пульсового АД, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, день и ночь; максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды суток; суточный индекс (степень снижения САД и ДАД в ночные часы, перепад «день–ночь»). Критерием верификации АГ было среднесуточное АД не менее 130/80 мм рт. ст., дневное АД — не менее 135/85 мм рт. ст., ночное АД — не менее 120/70 мм рт. ст. в соответствии с рекомендациями

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Характеристика групп	Пациенты с АГ	Группа контроля	χ^2	p
Возраст, годы	21,4 (20,6; 22,2)	21,5 (20,9; 22,1)		0,771
Рост, м	1,79 (1,77; 1,82)	1,82 (1,79; 1,85)		0,271
Масса тела, кг	82,2 (77,0; 87,4)	74,0 (69,0; 79,1)		0,035
ИМТ, кг/м ²	25,5 (24,1; 27,0)	22,4 (21,3; 23,4)		0,002
ОТ, см	88,8 (83,9; 93,8)	81,5 (77,7; 85,3)		0,027
ОБ, см	100,2 (96,3; 104,1)	98,7 (95,0; 102,4)		0,760
Отношение ОТ/ОБ	0,89 (0,85; 0,92)	0,83 (0,80; 0,85)		0,036
Курение, n (%)	18 (25,7%)	12 (24,0%)	0,045	0,83
Количество сигарет	10,11 (4,14; 16,08)	13,00 (6,04; 19,96)		0,433
Стаж курения, годы	5,50 (2,84; 8,16)	3,83 (2,29; 5,38)		0,513
ОН по ССЗ, n (%)	49 (70,0%)	18 (36%)	13,67	0,0002
Нездоровое питание, n (%)	66 (94%)	45 (90%)	0,77	0,38
ЧСС, уд/мин	76,71 (72,66; 80,76)	72,45 (66,96; 77,94)		0,217
Офисное САД, мм рт. ст.	144,12 (138,13; 150,11)	117,75 (112,80; 122,70)		0,000
Офисное ДАД, мм рт. ст.	86,32 (83,10; 89,55)	75,25 (71,73; 78,77)		0,000
Стаж АГ, годы	4,14 (3,24; 5,03)			

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОН — отягощенная наследственность; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Характеристики приведены в виде абс. ч. (%) или среднее (95-процентный доверительный интервал).

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ
В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ, М (95-ПРОЦЕНТНЫЙ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)

Показатель, ед. изм.	Пациенты с АГ	Группа контроля	p
ЛП, поперечный размер, см	4,0 (3,6; 4,3)	3,9 (3,6; 4,2)	0,607
ЛП, продольный размер, см	4,1 (3,8; 4,5)	4,1 (3,9; 4,4)	0,920
ТМЖPd, см	0,97 (0,90; 1,03)	0,95 (0,91; 0,99)	0,697
ТМЖPs, см	1,38 (1,26; 1,49)	1,34 (0,75; 1,93)	0,636
КДРЛЖ, см	5,1 (4,9; 5,3)	5,0 (4,8; 5,1)	0,048
КСРЛЖ, см	3,2 (2,9; 3,4)	3,1 (3,0; 3,2)	0,138
ТЗСЛЖd, см	0,95 (0,90; 1,00)	0,91 (0,87; 0,95)	0,217
ТЗСЛЖs, см	1,65 (1,01; 2,29)	1,66 (1,52; 1,79)	0,519
КДО, мл	125,9 (115,0; 136,9)	113,5 (107,7; 119,3)	0,025
КСО, мл	40,5 (33,5; 47,4)	38,2 (35,5; 40,8)	0,340
ММЛЖ, г	186,5 (171,1; 202,0)	165,7 (156,5; 175,0)	0,012
ИММЛЖ, г/м ²	97,6 (90,3; 104,9)	83,6 (79,5; 87,8)	0,002
ОТС, см	0,38 (0,36; 0,39)	0,36 (0,34; 0,37)	0,162
ФВ, %	68,1 (64,8; 71,4)	69,9 (67,6; 72,1)	0,230
ТИМd, мм	0,7 (0,6; 0,7)	0,6 (0,5; 0,6)	0,029
ТИMs, мм	0,7 (0,6; 0,7)	0,6 (0,6; 0,6)	0,025

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки (d — в диастолу, s — в систолу); КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка (d — в диастолу, s — в систолу); КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки миокарда; ФВ — фракция выброса; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа (d — справа, s — слева).

Европейского общества по артериальной гипертензии ESH (ESH, 2013).

Забор венозной крови на гормональные и иммунобиохимические показатели производился строго утром натощак. Исследования интерлейкина-6 проводились на автоматическом иммуноферментном анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария) с помощью набора реагентов фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия). Кортизол сыворотки крови определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alisei (SEAC, Италия) с помощью набора реагентов фирмы «Алкор-Био» (СПб, Россия). Референсный интервал для кортизола составлял 150–660 нмоль/л.

Для изучения показателей липидограммы забор венозной крови осуществляли утром натощак, после 12-часового голодания. Определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови проводили энзиматическим фотометрическим методом с помощью наборов реагентов фирмы «ДиаСис Диагностика Системз ГмбХ» (Германия) на биохимическом анализаторе DIRUI CS — 600B (КНР).

Этические вопросы. Исследование прошло предварительную этическую экспертизу и одобрено локальным этическим комитетом. Все привлекаемые лица включались в исследование после ознакомления с информационной картой (протоколом исследования) и подписания информированного согласия. Психологическое анкетирование проводилось в строгом соответствии с регламентирующими документами: резолюции Генеральной Ассамблеи ООН 46/119; Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации; ст. 4, 8, 9 Закона «О психиатрической помощи и гарантиях граждан при ее оказании» от 02 июля 1992 года № 3185–1 (с изменениями и дополнениями).

Для психологической диагностики копинг-стратегий применялся стандартизованный опросник «Стратегии совладающего поведения» в компьютерной версии [5]. Опросник включает 50 утверждений, каждое из которых отражает определенный вариант поведения в трудной или проблемной ситуации. Утверждения оцениваются испытуемым по 4-балльной шкале в зависимости от частоты использования предложенной стратегии поведения (никогда, редко, иногда, часто). Пункты опросника объединены в восемь шкал, соответствующих основным видам копинг-стратегий: 1) конфронтация; 2) дистанцирование; 3) самоконтроль; 4) поиск социальной поддержки; 5) принятие ответственности; 6) бегство-избегание; 7) планирование ре-

шения проблемы; 8) положительная переоценка. Степень предпочтительности для испытуемого той или иной копинг-стратегии определялась по стандартной шкале Т-баллов при М (среднем значении по стандартной шкале), равном 50 Т-баллам, и σ (стандартном отклонении), равном 10 Т-баллам. После расчета «сырых» показателей по шкалам осуществлялся их перевод в стандартные Т-баллы. Для определения стандартного показателя испытуемого «сырой» балл соотносился со значениями нормативной группы с учетом пола и возраста. Степень предпочтительности для испытуемого стратегии совладания со стрессом определялась на основании следующего правила: показатель меньше 40 баллов — редкое использование соответствующей стратегии; 40 баллов $\leq$ показатель $\leq$ 60 баллов — умеренное использование соответствующей стратегии; показатель более 60 баллов — выраженное предпочтение соответствующей стратегии.

Для психологической диагностики эмоционально-личностных особенностей испытуемых и оценки степени их выраженности применялся интегративный тест тревожности (ИТТ). Испытуемому предлагались два варианта инструкции по шкалам ИТТ: первая ориентирует его на оценку себя в текущий момент, а второй вариант — на оценку своего обычного состояния на протяжении длительного времени. Таким образом, получаются две равнозначные шкалы, первая — СТ-С (ситуативная), вторая — СТ-Л (личностная). Интегративность реализуется путем выделения 6 дополнительных субшкал (эмоциональный дискомфорт, астенический и фобический компоненты, тревожная оценка перспектив и социальная защита), выраженных в станайнах [6]. В методике ИТТ интегративный показатель ситуативной тревоги и личностной тревожности ниже 4 станайнов соответствует низкому уровню; 4, 5 и 6 станайнов — среднему (нормальному) уровню; показатель от 7 станайнов свидетельствует о высоком уровне тревожности, общем психологическом дискомфорте и дисгармонии со средой. Эти нормативы распространяются также на отдельные компоненты тревожности как актуального эмоционального состояния и как устойчивой индивидуальной черты личности.

Данные об уровне нервно-психической дезадаптации были получены при помощи теста нервно-психической адаптации [7]. Эта методика предназначена для измерения уровня целостной социо-психо-биологической адаптации индивида, индикация которой производится путем установления наличия и степени выраженности неких стандартизированных симптомов дезадаптации. Основной задачей применения шкалы является

ся разделение исследуемой группы на категории по уровню нервно-психической адаптации. Сумма баллов до 20 соответствует нервно-психической устойчивости, отсутствию признаков стресса; 21–30 баллов — нервно-психическая неустойчивость, признаки стресса; 31–40 баллов — вероятность пограничной психической патологии, невротизации; более 40 баллов — вероятность выраженной психической патологии. Нервно-психическая адаптация рассматривалась в исследовании как результирующий показатель уровня социально-психологической адаптации.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ SPSS Statistics 17.0 (SPSS Lab., США). Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова–Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, значимость различий проверяли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Номинальные (категориальные) переменные сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для

оценки сопряженности процессов использовали корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмана (r). Для суждения о том, какие из независимых переменных (изученные психологические факторы) оказывают наибольший вклад в зависимые переменные (ТИМ, ММЛЖ, ИММЛЖ), проводился множественный регрессионный анализ. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости p менее или равный 0,05.

Результаты

При сравнительной оценке изученных иммунобиохимических и гормональных показателей выявлены статистически значимые межгрупповые различия по уровням кортизола, интерлейкина-6, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, индекса атерогенности (табл. 3).

Данные, представленные в таблице 4, свидетельствуют о преобладании личностной тревожности у молодых мужчин с АГ. При этом факторная структура личностной тревожности определяется астеническими нарушениями и эмоциональным дискомфортом. В анализе ситуативной тревоги прослеживается тенденция к преобладанию астенических нарушений и тревожной оценки перспектив.

Таблица 3

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, М (95-ПРОЦЕНТНЫЙ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)

Исследуемые показатели	Пациенты с АГ	Группа контроля	p
1. ОХС, ммоль/л	4,35 (4,08; 4,62)	4,16 (3,88; 4,45)	0,334
2. ТГ, ммоль/л	1,04 (0,91; 1,16)	1,18 (0,91; 1,45)	0,523
3. ХС ЛПНП, ммоль/л	2,39 (2,00; 2,77)	1,45 (0,86; 2,03)	0,010
4. ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34 (1,18; 1,49)	2,27 (1,70; 2,84)	0,006
5. ИА, ед.	2,47 (2,03; 2,92)	1,20 (0,55; 1,85)	0,002
6. Кортизол крови, нмоль/л	753,54 (618,71; 888,38)	426,70 (358,31; 495,08)	0,001
7. Интерлейкин-6, пг/мл	5,75 (4,81; 6,69)	2,58 (2,21; 2,96)	0,000

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИА — индекс атерогенности.

Таблица 4

СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУБШКАЛ СИТУАТИВНОЙ ТРЕВОГИ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, М (95-ПРОЦЕНТНЫЙ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)

Шкалы, станыны	СТ-С	СТ-Л
1. Эмоциональный дискомфорт	2,23 (1,34; 3,11)	5,52 (4,77; 6,26)
2. Астенический компонент	5,10 (4,24; 5,95)	5,61 (4,68; 6,54)
3. Фобический компонент	3,19 (2,15; 4,24)	3,87 (2,80; 4,94)
4. Тревожная оценка перспективы	4,68 (3,75; 5,61)	4,94 (4,06; 5,81)
5. Социальная защита	4,32 (3,46; 5,18)	4,26 (3,33; 5,19)
Общий уровень	4,55 (3,68; 5,42)	5,71 (4,83; 6,59)

Примечание: СТ — С — субшкала ситуативной тревоги; СТ — Л — субшкала личностной тревожности.

Таблица 5

**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУБШКАЛ СИТУАТИВНОЙ ТРЕВОГИ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, М (95-ПРОЦЕНТНЫЙ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)**

Шкалы, шкалы	Пациенты с АГ	Контрольная группа	p
Ситуативная тревога			
1. Эмоциональный дискомфорт	2,23 (1,34; 3,11)	1,90 (1,08; 2,73)	0,832
2. Астенический компонент	5,10 (4,24; 5,95)	4,29 (3,04; 5,53)	0,220
3. Фобический компонент	3,19 (2,15; 4,24)	1,52 (0,35; 2,70)	0,044
4. Тревожная оценка перспективы	4,68 (3,75; 5,61)	2,52 (1,57; 3,47)	0,003
5. Социальная защита	4,32 (3,46; 5,18)	3,24 (2,08; 4,40)	0,098
Общий уровень	4,55 (3,68; 5,42)	4,52 (3,42; 5,63)	0,902
Личностная тревожность			
1. Эмоциональный дискомфорт	5,52 (4,77; 6,26)	5,38 (4,42; 6,34)	0,872
2. Астенический компонент	5,61 (4,68; 6,54)	4,67 (3,49; 5,85)	0,199
3. Фобический компонент	3,87 (2,80; 4,94)	2,52 (1,12; 3,93)	0,143
4. Тревожная оценка перспективы	4,94 (4,06; 5,81)	2,68 (1,35; 4,00)	0,002
5. Социальная защита	4,26 (3,33; 5,19)	2,24 (1,01; 2,47)	0,001
Общий уровень	5,71 (4,83; 6,59)	5,59 (5,02; 6,17)	0,921

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 6

**СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОСТИ СТРАТЕГИЙ СТРЕСС-ПРЕОДОЛЮЮЩЕГО
ПОВЕДЕНИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, М (95-ПРОЦЕНТНЫЙ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)**

Стратегии совладания со стрессом, баллы	Пациенты с АГ	Контрольная группа	p
Конфронтация	53,5 (48,8; 58,2)	47,2 (44,0; 50,5)	0,076
Дистанцирование	55,7 (50,3; 61,1)	45,2 (42,0; 48,4)	0,006
Самоконтроль	53,5 (49,0; 58,0)	41,6 (38,4; 44,7)	0,000
Поиск социальной поддержки	47,1 (39,9; 54,3)	43,9 (40,5; 47,4)	0,658
Принятие ответственности	52,3 (45,3; 59,3)	42,9 (40,2; 45,6)	0,004
Бегство-избегание	54,2 (47,2; 61,2)	47,3 (44,5; 50,1)	0,068
Планирование решения проблемы	52,4 (43,6; 61,2)	52,0 (49,6; 54,4)	0,806
Положительная переоценка	47,6 (40,0; 55,2)	45,9 (43,2; 48,6)	0,599

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Исходя из таблицы 5, можно отметить значимое превышение субшкал ситуативной тревоги (фобический компонент и тревожная оценка перспектив) и личностной тревожности (социальная защита и тревожная оценка перспектив) у молодых мужчин с наличием АГ.

Средний показатель нервно-психической дезадаптации был значимо выше в исследуемой группе по сравнению со здоровым контролем, составив 23,52 и 15,24 соответственно ($p = 0,003$). Доля лиц с нормальным показателем составила 46 %, с клинически значимыми показателями дезадаптации — 64 %.

При сравнительном анализе стилей совладания со стрессом были выявлены межгрупповые расхождения по параметрам «Дистанцирование», «Самоконтроль», «Принятие ответственности» (табл. 6).

У молодых мужчин с АГ выявлены ассоциации психологических и изученных биохимических показателей. Так, уровень кортизола положительно коррелировал с субшкалой личностной тревожности «Астенический компонент» ($r = 0,46$, $p = 0,02$), а также копинг-стратегией «Самоконтроль» ($r = 0,41$, $p = 0,04$). Установлена связь ОХС сыворотки крови с копинг-стратегией «Положительная переоценка» ($r = -0,38$, $p = 0,04$). Вклад субшкалы личностной тревожности «Астенический компонент» в оценку зависимой переменной «Кортизол» подтвержден множественным регрессионным анализом ($R^2 = 0,22$; $\beta = 0,46$; $p = 0,02$). Также две субшкалы личностной тревожности «Астенический компонент» и «Тревожная оценка перспектив» определили на 34 % зависимую переменную «Триглицериды».

**ЗНАЧИМЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ СЕРДЦА И СОСУДОВ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

	СЗ-СТ	ЭД-ЛТ	АСТ-ЛТ	Коп-К	Коп-Д	Коп-С	Коп-ПСП
ТИМ	–0,440	0,444	0,456	0,381	0,384	0,444	0,404
ММЛЖ	–0,414	0,403					
ИММЛЖ	–0,487	0,430	0,406				

Примечание: СЗ-СТ — субшкала «Социальная защита» ситуативной тревоги; ЭД-ЛТ — субшкала «Эмоциональный дискомфорт» личностной тревожности; АСТ-ЛТ — субшкала «Астенический компонент» личностной тревожности; Коп-К — копинг-стратегия «Конфронтация»; Коп-Д — копинг-стратегия «Дистанцирование»; Коп-С — копинг-стратегия «Самоконтроль»; Коп-ПСП — копинг-стратегия «Поиск социальной поддержки»; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Согласно таблице 7, у больных АГ выявлена общность и однонаправленность корреляций ТИМ, ММЛЖ, ИММЛЖ с субшкалами ситуативной тревоги и личностной тревожности (социальная защита, эмоциональный дискомфорт, астенический компонент). Кроме того, такие копинг-стратегии, как «Конфронтация», «Дистанцирование», «Самоконтроль», «Поиск социальной поддержки», значимо коррелировали с показателем толщины интима-медиа.

В результате применения пошагового метода из 19 психологических показателей в уравнение регрессии включены 4 независимых переменных, внесших вклад (66%) в дисперсию переменной «Индекс массы миокарда левого желудочка». Модель представлена следующими независимыми переменными в порядке их долей вклада: субшкала личностной тревожности «Социальная защита» ($\beta = -1,061$; $p = 0,0001$); субшкала личностной тревожности «Астенический компонент» ($\beta = 0,451$; $p = 0,003$); копинг-стратегия «Положительная переоценка» ($\beta = -0,504$; $p = 0,003$); общий уровень личностной тревожности ($\beta = 0,571$; $p = 0,004$). Существенный вклад (26%) в зависимую переменную «ТИМ» внесла субшкала личностной тревожности «Эмоциональный дискомфорт».

Обсуждение

В ранее представленных работах мы изучали универсальность воздействия повседневного психоэмоционального стресса у практически здоровых лиц. Выявленные нами связи психологических факторов с показателями биологического окисления белков, липопротеинового обмена, эндотелиальной функции, гормонального обмена, факторами роста, локальной жесткости сосудистой стенки, ИММЛЖ являются ярким примером механизма конверсии и «соматизации» уже в преморбиде на разных уровнях — клеточном, биохимическом, структурно-функциональном [8–12].

В настоящем исследовании показано, что мужчины призывного возраста с АГ, в отличие от группы сравнения, характеризовались более высокими значениями провоспалительного цитокина интерлейкина-6, кортизола, атерогенных липопротеинов. Вместе с тем изученные психологические показатели и личностные особенности имеют разнонаправленные ассоциации с метаболическими показателями, внося определенный вклад в градиент их концентрации.

Полученные результаты согласуются с утверждением, что возникновение синдрома системного воспаления — один из вероятных механизмов, объединяющий хронический стресс с развитием АГ [13]. В настоящее время установлено, что стрессоры (антигены) изменяют функциональное состояние иммунной системы и вызывают сложный комплекс нейроэндокринных сдвигов, постоянной составляющей которых является повышение уровня глюкокортикоидных гормонов в крови, характерное для стрессорных сигналов [14]. При моделировании психоэмоциональной нагрузки при АГ в плазме крови повышается содержание первичного медиатора воспаления интерлейкина-6, причем степень повышения его зависит от длительности действия стрессора. Подтверждением того, что интерлейкин-6 может быть фактором, который непосредственно задействован в повышении АД, являются экспериментальные работы с выбиванием его гена. Выбивание гена интерлейкина-6 тормозит механизмы ремоделирования, гипертрофии и дисфункции левого желудочка, фиброза миокарда и апоптоза, индуцированные перегрузкой сердца давлением, что указывает на важную роль этого цитокина в патогенезе указанных неблагоприятных исходов [15]. Кроме того, содержание интерлейкина-6 позитивно коррелирует с концентрацией в слюне свободного кортизола [16]. По данным метаанализа, повышение в плазме крови концентрации интерлейкина-6 отсрочено по времени и отражает реакцию ком-

пенсации, которая развивается при продолжительном моделировании стресса и происходит в соответствии с активностью симпатической нервной системы [17].

Значимое повышение кортизола у мужчин с АГ является наглядным доказательством психоэмоционального напряжения. Общеизвестно, что кортизол является одним из центральных компонентов стресс-реакции, взаимодействуя с симпатическими и почечными механизмами, способствует повышению АД. В ряде работ показано, что гиперкортизолемию может наблюдаться не только в период восприятия стресса, но также и по окончании действия стрессора [18].

С точки зрения физиологии, причина повышенной стресс-реактивности при АГ первоначально обусловлена изменением функции нейромедиаторных систем регуляции, с которыми сопряжены основные системы реагирования, как на уровне поведения, так и нейроэндокринных систем — симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной. Гормональный коктейль, с готовностью синтезируемый нейроэндокринной системой, основными компонентами которого являются адреналин, норадреналин, глюкокортикоиды и альдостерон, в качестве мишени воздействует не только на сердце и сосуды, но и на почки, что в совокупности и при условии генетически обусловленной склонности к повышенным реакциям при стрессе приводит к развитию стойкой АГ [19].

Представляется важным обсудить ассоциации психологических факторов и показателей липидного спектра на ранних стадиях АГ. В исследовании Л. Е. Панина показано, что у лиц с высоким уровнем тревожности (операторы летного труда) повышены все липидные показатели плазмы крови, отвечающие за атерогенный потенциал. Изучив механизмы влияния липопротеинов различных классов и стероидных гормонов в условиях эксперимента, автором сделан вывод, что наиболее неблагоприятное влияние на работу изолированного сердца оказывают атерогенные формы липопротеинов в сочетании со стероидными гормонами. Эти условия соответствуют тем, которые проявляются *in vivo* во время стресса [20]. Автор заключает, что в условиях длительного эмоционального напряжения масштаб изменений существенно возрастает и приобретает выраженные патологические черты (модификация ЛПНП, захват и накопление их в сосудах эластического типа, формирование атеросклеротической бляшки).

Выявленные нами особенности личностной типологии, копинг-стратегий у мужчин с АГ согласуются с исследованиями Н. П. Гарганеевой. Автором

убедительно показано, что начальная стадия АГ совпадает с появлением психопатологических расстройств преимущественно невротического уровня, обусловленных психосоциальными факторами, предшествовавшими по времени развитию заболевания [21].

Примечательно, что из всех изученных факторов риска только психологические факторы (поведенческие риски, личностная типология) вошли в регрессионную модель. Можно полагать, что негемодинамические механизмы также вносят определенную лепту, опосредованно запуская нейрогормональную ось и развитие гипертрофии миокарда. По нашим данным, психологические показатели имеют значимые корреляции с ИММЛЖ не только у пациентов с АГ, но и с другими неинфекционными болезнями [22].

По данным А. О. Конради (2005), ГЛЖ имеет большее прогностическое значение, чем выраженность собственно гипертензивного синдрома, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при наличии ГЛЖ выше в 25 раз, чем при ее отсутствии [23].

Связь сердечно-сосудистой патологии с характером работы, требующей высокого уровня профессионального напряжения, наглядно проиллюстрирована в ряде отечественных и зарубежных исследований. Хроническая стрессовая ситуация, тяжелый психологический фон в сочетании со сложными социально-экономическими условиями в процессе выполнения профессиональных обязанностей способствуют формированию нарушений работы сердечно-сосудистой системы, в результате чего возникают гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция, ишемическая болезнь сердца [24].

О. Н. Антроповой и соавторами (2009) при исследовании группы мужчин с наличием АГ рабочего места ($n = 197$) выявлены более значительные изменения, свидетельствующие о процессах ремоделирования миокарда по типу гипертрофии [25]. Кроме того, установлено, что наличие психоэмоционального фактора на рабочем месте и реакция АД на стресс тесно ассоциированы с увеличением толщины стенки левого желудочка [26].

Выводы

У молодых мужчин с АГ выявлены значимо высокие уровни кортизола, интерлейкина-6, ХС ЛПНП, индекса атерогенности.

Психологические особенности призывников с АГ характеризовались преобладанием компонентов личностной тревожности, копинг-стратегий (дистанцирование, самоконтроль, принятие ответственности).

Выявленные ассоциации психологических и структурно-функциональных показателей сердца и сосудов могут оказаться полезными при планировании программ ранней профилактики кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с АГ.

При раскрытии психосоматических отношений появляется возможность выяснять факторы и механизмы перехода нормы в патологию, развивать и реализовывать новые направления превентивной медицины на индивидуальном и популяционном уровне, методы взаимодействия врачей психиатрической службы, медицинских психологов и врачей-интернистов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Василец Л. М., Григориади Н. Е., Гордийчук Р. Н., Карпунина Н. С., Кривая А. А., Щербенев В. М. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией. Современные проблемы науки и образования. 2012;6:211–216. [Vasilets LM, Grigoriadi NE, Gordiichuk RN, Karpunina NS, Krivaya AA, Scherbenev VM. The features of the inflammation indicators in the group of the patients with the arterial hypertension. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2012;6:211–216. In Russian].
2. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Kaye D et al. Human sympathetic nerve biology: parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1148:338–348. doi:10.1196/annals.1410.064
3. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613–618
4. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantification and follow-up of pre-clinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis*. 1988;70(3):253–261
5. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р., Трифонова Е. А., Щелкова О. Ю., Новожилова М. Ю. и др. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и медицинских психологов. СПб, 2009. 37 с. [Vasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER, Triphonova EA, Shhelkova OYu, Novozhilova My et al. Methodology for psychological diagnosis methods of coping with stressful and problematic personal situations: a handbook for physicians and medical psychologists. St Petersburg, 2009. 37 p. In Russian].
6. Бизюк А. П., Вассерман Л. И., Иовлев Б. В. Применение интегративного теста тревожности. Новая медицинская технология. СПб, 2005. 23 с. [Biziuk AP, Vasserman LI, Iovlev BV. Application of integrative test anxiety. *New medical technology*. St Petersburg, 2005. 23 p. In Russian].
7. Гурвич И. Н. Тест нервно-психической адаптации. Вестник гипнологии и психотерапии. 1992;3:46–53. [Gurvich IN. Test of neuro-psychological adaptation. *Vestnik Gipnologii i Psihoterapii* = Messenger Hypnology and Psychotherapy. 1992;3:46–53. In Russian].
8. Бастриков О. Ю. Модифицированные белки и их ассоциации с психоэмоциональными факторами у лиц с различным уровнем артериального давления. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2015;101(4):462–467. [Bastrikov OYu. Modified proteins and their association with psychoemotional factors in patients with various degrees blood pressure. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I. M. Sechenova* = Russian Journal of Physiology. 2015;101(4):462–467. In Russian].
9. Бастриков О. Ю. Показатели липопротеинового обмена и их ассоциации с психоэмоциональными факторами у практически здоровых лиц. Российский медицинский журнал. 2015;21(1):24–27. [Bastrikov OYu. The indicators of lipoprotein metabolism and their association with psycho-emotional factors in healthy individuals. *Rossiiskij Meditsinskij Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2015;21(1):24–27. In Russian].
10. Бастриков О. Ю., Белов В. В., Цейликман В. Э., Сумеркина В. А. Показатели эндотелиальной функции во взаимосвязи с психоэмоциональными факторами у практически здоровых лиц. Нейрохимия. 2014;31(2):158–163. doi:10.7868/S1027813314020022 [Bastrikov OYu, Belov VV, Tseilikman VE, Sumerkina VA. Indices of endothelial function and their relationships with psychoemotional factors in practically healthy people. *Nejrohimija* = Neurochemical Journal. 2014;31(2):158–163. doi:10.7868/S1027813314020022. In Russian].
11. Бастриков О. Ю., Белов В. В. Структурно-функциональные показатели сердца и сосудов во взаимосвязи с психоэмоциональными факторами у практически здоровых лиц. Академический журнал Западной Сибири. 2013;9(5):70–74. [Bastrikov OYu, Belov VV. Structural-functional parameters of the heart and blood vessels in correlation with psychoemotional factors in practically healthy individuals. *Akademicheskij Zhurnal Zapadnoj Sibiri* = Academic Journal of Western Siberia. 2013;9(5):70–74. In Russian].
12. Бастриков О. Ю., Григоричева Е. А., Белов В. В., Никушкина К. В., Мезенцева Е. А. Психосоматические аспекты изучения гипертрофии левого желудочка у лиц с нормальным уровнем артериального давления. Артериальная гипертензия. 2016;22(1):86–93. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-86-93 [Bastrikov OYu, Grigorieva EA, Belov VV, Nikushkina KV, Mezentsева EA. Psychosomatic aspects in individuals with normal blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2016;22(1):86–93. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-86-93. In Russian].
13. Титов В. Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия. Клиническая лабораторная диагностика. 2008;12:3–16. [Titov VN. Biological function of stress, innate immunity, inflammation reaction and arterial hypertension. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* = Clinical Laboratory Diagnostics. 2008;12:3–16. In Russian].
14. Хныченко Л. К., Сапронов Н. С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003;2(3):2–15. [Khnychenko LK, Saprionov NS. Stress and its role in the development of pathological processes. *Obzory po Klinicheskoi Farmakologii i Lekarstvennoi Terapii* = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2003;2(3):2–15. In Russian].
15. Zhao L, Cheng G, Jin R, Afzal MR, Samanta A, Xuan YT et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. *Circ Res*. 2016;118(12):1918–29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308688
16. von Känel R, Kudielka BM, Preckel D, Hanebuth D, Fischer JE. Delayed response and lack of habituation in plasma

interleukin-6 to acute mental stress in men. *Brain Behav Immun.* 2006;20(1):40–48.

17. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2007;21(7):901–912.

18. Izawa S, Saito K, Shirotaki K, Sugaya N, Nomura S. Effects of prolonged stress on salivary cortisol and dehydroepiandrosterone: a study of a two-week teaching practice. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(6):852–858. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.10.001

19. Антонов Е. В., Александрович Ю. В., Серяпина А. А., Климов Л. О., Маркель А. Л. Стресс и артериальная гипертония: крысы линии НИСАГ (ISIAH). Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):455–459. doi:10.18699/VJ15.060 [Antonov EV, Aleksandrovich YuV, Seriapina AA, Klimov LO, Markel AL. Stress and hypertension: rat line NISAG (ISIAH). *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilovskij Journal of Genetics and Plant Breeding.* 2015;19(4):455–459. doi:10.18699/VJ15.060. In Russian].

20. Панин Л. Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз. Бюллетень СО РАМН. 2006;120(2):15–22. [Panin LE. Exchange of lipoproteins and atherosclerosis. *Bulleten SO RAMN.* 2006;120(2):15–22. In Russian].

21. Гарганеева Н. П. Психосоциальный стресс и метаболизм липидов: концепция факторов риска и новый подход к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2008;12(6):1712–19. [Garganeeva NP. Psychosocial stress and lipid metabolism: the concept of risk factors and a new approach to prevention of cardio-vascular diseases. *Russkij Meditsinskij Zhurnal* = *Russian Medical Journal.* 2008;12(6):1712–19. In Russian].

22. Бастриков О. Ю. Ассоциация структурно-функциональных показателей сердца и психоэмоциональных факторов у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;111(11):30–34. [Bastrikov OYu. Association of structure functional indices of heart and psychoemotional factors in patients with duodenal ulcer. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya* = *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;111(11):30–34. In Russian].

23. Конради О. А. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005;3(10):137–143. [Konradi OA. Treatment of hypertension in special groups of patients. Left ventricular hypertrophy. *Arterial'naya Gipertenziya* = *Arterial Hypertension.* 2005;3(10):137–143. In Russian].

24. Шпагина Л. А., Ермакова М. А., Волкова Е. А., Яковлева С. А. Клинико-функциональная и биохимическая характеристика артериальной гипертензии у военнослужащих в условиях хронического стресса. Медицина труда и пром. экология. 2008;7:24–29. [Shpagina LA, Ermakova MA, Volkova EA, Iakovleva SA. Clinical, functional and biochemical characteristics of hypertension among soldiers in conditions of chronic stress. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = *Occupational Medicine and Industrial Ecology.* 2008;7:24–29. In Russian].

25. Антропова О. Н., Осипова И. В., Лобанова Н. А., Шахматова К. И. Особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(2):10–14. [Antropova ON, Osipova IV, Lobanova NA, Shakhmatova KI. Features of the lesions-targets in stress-induced hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* = *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009;8(2):10–14. In Russian].

26. Armario P, Hernández del Rey R, Torres G, Martín-Baranera M, Cruz Almendros M, Pardell H. Relationship in cardiovascular reactivity to mental stress and early involvement of

target organs in non-treated mild arterial hypertension. *Hospital Study. Med Clin (Barc).* 1999;113(11):401–406.

Информация об авторе

Бастриков Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России.

Author information

Oleg Yu. Bastrikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 364.266:616.12-008.331

Психосоматические соотношения у лиц с гипертрофией левого желудочка без артериальной гипертензии

О. Ю. Бастриков, В. В. Белов

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

Контактная информация:

Бастриков Олег Юрьевич,
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ»
Минздрава России,
ул. Воровского, д. 64, Челябинск,
Россия, 454092.
E-mail: obastrikov@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
24.08.17 и принята к печати 29.01.18.*

Резюме

Цель исследования — оценить роль психологических, соматических факторов в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в когорте лиц без артериальной гипертензии (АГ) и дать количественную оценку их влияния на указанный феномен. **Материалы и методы.** В исследование включено 107 практически здоровых лиц трудоспособного возраста из организованной популяции, из них 46 мужчин (средний возраст $43,7 \pm 11,5$ года, mean $\pm$ SD) и 61 женщина (средний возраст $43,1 \pm 10,1$ года, mean $\pm$ SD). Всем обследуемым проводилось измерение артериального давления по стандартной процедуре, анкетирование с помощью стандартизованных психологических опросников, исследование структурных изменений миокарда с применением эхокардиографии, а также определение уровня метаболических (гормональных, иммунологических, биохимических) показателей венозной крови натощак. **Результаты.** Лица с ГЛЖ характеризовались значимо большим уровнем депрессии, накопленного стресса, социальной фрустрированности, сниженной самооценкой здоровья и жизнестойкости. В группе с ГЛЖ значимо чаще применяют стратегию избегания при более редком использовании стратегий планирования решения проблемы и поиска социальной поддержки. Положительную корреляцию с индексом массы миокарда левого желудочка показали: рост ($r = 0,56$); площадь поверхности тела ($r = 0,54$); отношение окружность талии / окружность бедер ($r = 0,62$); концентрации триглицеридов ($r = 0,58$); холестерина липопротеинов очень низкой плотности ($r = 0,58$) ($n = 41$; $p \leq 0,001$). Величина индекса массы миокарда левого желудочка у практически здоровых лиц без АГ определяется 4 факторами: уровень аполипопротеинов-В, отношение окружность талии/окружность бедер, уровень конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов, а также стаж курения. **Заключение.** Особенности личностного реагирования, обуславливающие повышенную восприимчивость к стрессогенным воздействиям, определяют характер и выраженность стресс-реакций, их метаболическое и гормональное сопровождение. ГЛЖ у лиц без АГ ассоциирована с особенностями личности, определяющими характер многоуровневого реагирования (соматического, гормонального, биохимического).

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, психологические факторы, метаболические показатели, психосоматические соотношения

Для цитирования: Бастриков О. Ю., Белов В. В. Психосоматические соотношения у лиц с гипертрофией левого желудочка без артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):162–173. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-162-173

Psychosomatic correlations in non-hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy

O. Yu. Bastrikov, V. V. Belov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Oleg Yu. Bastrikov,
South Ural State Medical University,
64 Vorovskiy street, Chelyabinsk,
454092 Russia.
E-mail: obastrikov@yandex.ru

Received 24 August 2017;
accepted 29 January 2018.

Abstract

Objective. The study aim was to evaluate the role of psychological, somatic factors in the development of left ventricular hypertrophy (LVH) in the cohort of persons without hypertension (HTN) and to define their effect on LVH. **Design and methods.** We included 107 otherwise healthy middle-aged people from an organized population, including 46 men (mean age of $43,7 \pm 11,5$ years, mean $\pm$ SD) and 61 women (mean age $43,1 \pm 10,1$ years, mean $\pm$ SD). All the subjects underwent blood pressure measurement according to the standard procedure, questionnaire survey using validated psychological questionnaires, echocardiography, and fasting blood tests (hormonal, immunological, biochemical). **Results.** Individuals with LVH were characterized by a significantly higher level of depression, accumulated stress, social frustration, decreased self-evaluation of health state and vitality. In the LVH group, the avoidance strategy is used more often; meanwhile strategies for solving out the problem and finding social support are more rarely applied. There were positive correlations between the left ventricular myocardial mass index and height ($r = 0,56$); body surface ($r = 0,54$); the ratio waist circumference/hip circumference ($r = 0,62$); concentration of triglycerides ($r = 0,58$); cholesterol of very low density lipoproteins ($r = 0,58$) ($n = 41$; $p \leq 0,001$). The left ventricular mass index in otherwise healthy non-HTN individuals is determined by 4 factors: the level of apolipoproteins-B, the ratio waist circumference/hip circumference, the concentration of the products of free radical lipid oxidation, and smoking duration. **Conclusions.** Personal response, which cause an increased susceptibility to stressful influences, also determine the nature and intensity of stress-reactions, their metabolic and hormonal support. LVH in non-HTN subjects is associated with personality characteristics that determine the nature of a multilevel response (somatic, hormonal, biochemical).

Key words: left ventricular hypertrophy, psychological factors, metabolic indices, psychosomatic correlations

For citation: Bastrikov OYu, Belov VV. Psychosomatic correlations in non-hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):162–173. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-162-173

Введение

Анализ клинических и эпидемиологических исследований, посвященных проблеме распространенности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ее связи с факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями, позволяет ассоциировать ГЛЖ с высоким ри-

ском коронарной болезни сердца, мозгового инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти. Регресс ГЛЖ свидетельствует об уменьшении риска и об адекватности проводимой терапии [1].

К общеизвестным стимулам ремоделирования левого желудочка относят гемодинамические, нейрогормональные, ростовые факторы, малые

сигнальные молекулы и другие, во многом зависящие от природы заболевания сердечно-сосудистой системы [2].

Реальность существования ГЛЖ при воздействии хронического физического или психического стресса убедительно подтверждена на модели действующих спортсменов [3], работников, профессиональная деятельность которых связана с экстремальными требованиями к высшим психическим функциям (машинисты железнодорожного транспорта, операторы летного труда, экипажи воздушных судов и прочие) [4]. По мнению T. G. Pickering, наличие хронического психического стресса и неблагоприятных эмоциональных факторов (депрессия, беспокойство, гнев, враждебность) тесно ассоциировано со степенью поражения органов-мишеней, в частности с толщиной миокарда левого желудочка и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Установлено, что сердце как орган с преимущественной β -адренергической регуляцией в первую очередь является мишенью «катехоламиновых атак», приводящих к развитию гипертрофии кардиомиоцитов и нарушению их функционального состояния [6].

В современных представлениях о психосоматических и соматопсихических соотношениях существует многообразие различных концепций, не всегда основанных на системных исследованиях. Отсутствие однозначных причинно-следственных связей обусловлено целостностью и интегрированностью функционирования всех систем жизнедеятельности человека и отражает неразрывное единство соматического и психического [7].

В процессе жизнедеятельности любой человек сталкивается с мелкими стрессами и неприятностями — это неизбежные трудные ситуации обыденной жизни, количество которых в настоящее время возросло, соответственно возросла и психическая нагрузка на человека, выраженность которой зависит от уровня субъективной значимости событий, особенностей личностного реагирования [8]. По-прежнему остается недостаточно изученной сама специфика влияния повседневных обременительных для индивида стрессовых ситуаций на уязвимые органы и системы.

Цель исследования — оценить роль психологических и соматических факторов в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в когорте лиц без артериальной гипертензии (АГ) и дать количественную оценку их влияния на указанный феномен.

Источниковая популяция — организованная популяция из числа работников крупного предприятия, 1500 человек.

Исследуемая популяция — 450 человек из 1500 (30 %), подлежащих ежегодной диспансеризации в рамках Приказа Минздрава РФ № 1006 н от 03.12.2012.

Изучаемая выборка составила 107 человек. Из них 46 мужчин 23–60 лет (43 %) (средний возраст $43,7 \pm 11,5$ года, mean $\pm$ SD) и 61 женщина 25–60 лет (57 %) (средний возраст $43,1 \pm 10,1$ года, mean $\pm$ SD). Это респонденты, которые откликнулись на приглашение принять участие в исследовании, подписали информированное согласие и отвечали критериям включения/исключения.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины трудоспособного возраста 20–60 лет, соответствующие I или II группе здоровья в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 1006 н от 03.12.2012.

Критерии исключения из исследования: эссенциальная АГ; симптоматические АГ; коморбидные соматические заболевания (по данным амбулаторных и диспансерных карт); некоронарогенные заболевания сердца, сопровождающиеся ГЛЖ; профессиональные занятия спортом (анамнестически и на момент проведения исследования); постоянный прием лекарственных препаратов, способных влиять на артериальное давление (АД), ГЛЖ; зависимость от психоактивных веществ или аддиктивные расстройства (алкоголизм, наркомания); острые заболевания; дополнительные критерии для женщин (беременность, прием оральных контрацептивов, постменопаузальный период); эконегативность; отказ от обследования.

Исследование прошло предварительную этическую экспертизу и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России (протокол № 10 от 02.09.2011). Все привлекаемые лица включались в исследование после ознакомления с информационной картой (протоколом исследования) и подписания информированного согласия. Психологическое обследование проводилось в строгом соответствии с регламентирующими документами: резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН 46/119; Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской организации; статьями 4, 8, 9 Закона «О психиатрической помощи и гарантиях граждан при ее оказании» от 02 июля 1992 года № 3185–1 (с изменениями и дополнениями).

Все лица прошли обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ, РМОАГ и ВНОК (IV пересмотр, 2010) [9]. Оценка поведенческих и биологических факторов риска проводилась в соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике ВНОК (2011) [10]. Для суждения о рациональном питании применя-

ли таблицу для расчета баллов пищевого рациона. Согласно дихотомическому делению в разработку включались лица с рациональным характером питания (8–10 баллов) и нерациональным потреблением пищевых продуктов (7 баллов и менее). Уровень физической активности вне работы оценивался по 10-балльной системе. В разработку включались лица с высокой физической активностью дома (4–10 баллов) и низкой физической активностью дома (0–3 балла).

Лабораторные методы исследования проводились на базе центральной научно-исследовательской лаборатории и научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России. Спектр лабораторных исследований включал:

1. Исследование показателей эндотелиальной функции: определение нитритов (NO_3) и нитратов (NO_2); активность фактора Виллебранда (vWF).

2. Исследование показателей липопротеинового обмена: определение концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП); холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП); определение апопротеина В 100 (Апо В100) и апопротеина А1 (Апо А1); расчет уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина, не связанного с ЛПВП (ХС не ЛПВП), индекса атерогенности.

3. Исследование продуктов окислительной модификации белков (2,4-динитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера в сыворотке крови).

4. Исследование продуктов перекисного окисления липидов (липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта) и антиоксидантной системы (каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза).

5. Исследование гормональных и иммунологических показателей: адреналина (эпинефрина), норадреналина (норэпинефрина), дофамина, инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), интерлейкина-6 в плазме крови.

Факт нормального уровня АД устанавливался по данным амбулаторной карты (ретроспективная оценка многолетних диспансерных осмотров), измерения офисного АД (за критерий взят уровень АД < 140/90 мм рт. ст.), а также по данным самоконтроля (за критерий взят уровень АД < 130–135/85 мм рт. ст.).

Измерение офисного АД проводилось согласно стандартной процедуре: с помощью механического откалиброванного тонометра и универсальной манжеты трехкратно измеряли уровень АД в положении

сидя после 5-минутного отдыха. В анализ включали значение среднего арифметического результатов трех измерений АД.

Двухмерная эхокардиография (ЭХОКГ) и доплер-эхокардиография (доплерЭХОКГ) проводились на ультразвуковом сканере премиум-класса для кардиоваскулярных исследований Philips iE 33 матричным датчиком X5–1 в положении больного лежа на спине и на левом боку под углом 45° по стандартным методикам. Измеряли следующие показатели: размер левого предсердия максимальный, мм; размер левого предсердия минимальный, мм; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, см; толщина задней стенки в диастолу, см; конечно-систолический размер левого желудочка, см; конечно-диастолический размер левого желудочка, см; пиковая скорость раннего наполнения, мм/сек.; пиковая скорость позднего наполнения, мм/сек.

На основании данных ЭХОКГ и доплерЭХОКГ вычислялись следующие показатели:

1) масса миокарда левого желудочка — по формуле $\text{ММЛЖ (г)} = 1,04 \times [0,8 \times ((\text{ТМЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗС})^3 - \text{КДР}^3)] + 0,6$, где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, КДР — конечный диастолический размер, ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка;

2) конечно-систолический объем левого желудочка — $\text{КСОЛЖ (см}^3\text{)} = 7 / (2,4 + \text{КСР}) \times \text{КСР}^3$, где КСР — конечный систолический размер;

3) конечно-диастолический объем левого желудочка — $\text{КДОЛЖ (см}^3\text{)} = 7 / (2,4 + \text{КДР}) \times \text{КДР}^3$, где КДР — конечный диастолический размер;

4) индекс массы миокарда левого желудочка — $\text{ИММЛЖ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛЖ} / \text{площадь тела}$. Площадь тела определялась по формуле $S = 0,16 \times \sqrt{m \times h}$, где m — масса тела (кг), h — рост (м);

5) индекс левого предсердия — $\text{ИЛП (мм/м}^2\text{)} = \text{ЛП} / \text{площадь тела}$, где ЛП — левое предсердие;

6) фракция выброса — $\text{ФВ (\%)} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100$;

7) V2/V1 — отношение пиковой скорости позднего наполнения к пиковой скорости раннего наполнения.

За признак ГЛЖ сердца взят стандартный критерий — индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин [11].

У практически здоровых лиц с впервые выявленной ГЛЖ дополнительно проводилось суточное мониторирование АД на аппарате BPLab для исключения АГ.

Психологическое обследование проводилось с помощью следующих психодиагностических

КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Характеристики групп	Группа с ГЛЖ (n = 41)	Группа без ГЛЖ (n = 66)	χ^2	p < 0,05
Возраст, годы	40,6 ± 4,2 40,6 (39,3; 41,9)	39,6 ± 10,6 39,6 (37,0; 42,2)		
Мужчины, n (%)	18 (44 %)	28 (42 %)	0,02	
Женщины, n (%)	23 (56 %)	38 (58 %)	0,02	
Трудовой стаж, годы	28,4 (25,4; 30,5)	18,2 (15,3; 21,1)		*
Образование				
Незаконченное среднее ^Δ , n (%)	0 (0 %)	1 (2 %)		
Среднее, n (%)	33 (80 %)	25 (38 %)	18,5	*
Незаконченное высшее ^Δ , n (%)	0 (0 %)	2 (3 %)		
Высшее, n (%)	8 (20 %)	38 (58 %)	14,95	*
Род занятий				
Рабочий, n (%)	23 (56 %)	28 (42 %)	1,90	
Служащий, n (%)	12 (29 %)	23 (35 %)	0,36	
ИТР ^Δ , n (%)	6 (15 %)	15 (23 %)		
Семейное положение				
Женат/замужем, n (%)	33 (80 %)	43 (65 %)	2,89	
Холост/не замужем ^Δ , n (%)	1 (2 %)	11 (17 %)		
Разведен/разведена ^Δ , n (%)	2 (5 %)	9 (14 %)		
Вдовец/вдова ^Δ , n (%)	5 (12 %)	3 (5 %)		
Количество детей				
Нет ^Δ , n (%)	2 (5 %)	13 (20 %)		
Один ребенок, n (%)	10 (24 %)	23 (35 %)	1,30	
Двое детей, n (%)	24 (59 %)	30 (45 %)	1,73	
Более 2 детей ^Δ , n (%)	5 (12 %)	0 (0 %)		
Рост, м	1,66 (1,63; 1,69)	1,67 (1,65; 1,68)		
Масса тела, кг	75,2 (70,9; 79,6)	71,3 (68,5; 74,1)		
Площадь поверхности тела, м ²	1,82 (1,77; 1,88)	1,79 (1,75; 1,83)		
ИМТ, кг/м ²	27,3 (25,9; 28,6)	25,6 (24,8; 26,5)		*
ОТ, см	86,5 (82,6; 90,4)	81,2 (78,8; 83,5)		*
ОБ, см	104,1 (101,8; 106,3)	101,6 (99,9; 103,3)		
Отношение ОТ/ОБ	0,83 (0,80; 0,86)	0,80 (0,78; 0,82)		*
ЧСС	70,0 (66,8; 73,2)	70,6 (68,4; 72,7)		
Офисное САД, мм рт. ст.	115,1 (112,0; 118,2)	113,4 (110,8; 115,9)		
Офисное ДАД, мм рт. ст.	73,1 (70,5; 75,7)	70,2 (68,2; 72,1)		
Курение, n (%)	15 (37 %)	19 (29 %)	0,71	
Количество сигарет	19,7 (14,8; 24,5)	18,3 (9,8; 26,9)		
Стаж курения, годы	26,3 (17,7; 34,9)	22,0 (5,6; 38,4)		
Индекс курения	236,0 (177,8; 294,2)	220,0 (117,2; 322,8)		
Индекс пачка/лет	26,7 (14,1; 39,4)	24,1 (10,1; 38,1)		
Алкоголь, n (%)	21 (51 %)	28 (42 %)	0,79	
НФАД, n (%)	17 (41 %)	18 (27 %)	2,31	
НФАР, n (%)	23 (56 %)	27 (41 %)	2,34	
ВНТ, n (%)	22 (54 %)	26 (39 %)	2,08	
Нездоровое питание, n (%)	39 (95 %)	61 (92 %)	0,30	
ОН по ССЗ, n (%)	32 (78 %)	35 (53 %)	6,76	*

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИТР — инженерно-технический работник; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; НФАД — низкая физическая активность дома; НФАР — низкая физическая активность на работе; ВНТ — высокая напряженность труда; ОН по ССЗ — отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям; ^Δ — сравнение качественных признаков проводилось с помощью точного критерия Фишера.

опросников: шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина [12]; шкала оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований США (CES-D), адаптация М. Ю. Дробизева [13]; опросник «Уровень социальной фрустрированности», разработанный Л. И. Вассерманом и соавторами [14]; шкала Холмса–Рея с оценкой стрессовой нагрузки за предшествующий год [15]; визуально-аналоговая шкала самооценки здоровья, повседневного стресса, жизнестойкости (модифицированный вариант методики Дембо–Рубинштейн) [16]; опросник «Стратегии совладающего поведения» Р. Лазаруса и С. Фолкмана в адаптации Л. И. Вассермана и соавторов, с использованием лицензионной компьютерной версии [17].

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0 (США). Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова–Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, значимость различий проверяли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Номинальные (категориальные) переменные сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (в случаях малого (< 5) значения показателя хотя бы в одной из подгрупп). Для оценки сопряженности процессов использовали корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмана (r). Для суждения о том, какие из независимых предикторов оказывают наибольшее влияние на зависимые переменные, проводился множественный пошаговый регрессионный анализ. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости p менее или равный 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена клинико-социальная характеристика практически здоровых лиц в зависимости от наличия ГЛЖ. Говоря о социальных показателях, группа пациентов с ГЛЖ различалась по большему трудовому стажу, большей доле лиц со средним образованием, а также по доле лиц, имеющих двух детей и более. Вместе с тем в исследуемой группе отмечается меньшая доля лиц с высшим образованием, бездетных, холостых и незамужних.

При изучении клинических параметров значимых межгрупповых различий достигли: индекс мас-

сы тела, окружность талии, отношение окружность талии/окружность бедер, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. Также следует отметить, что подгруппа лиц с ГЛЖ относилась к контингенту с преимущественно низкой физической активностью и высоким уровнем напряженности труда.

Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что самооценка по всем параметрам в группе без ГЛЖ превосходит самооценку в основной группе, и различие достигает уровня статистической значимости в двух случаях. Группа лиц с ГЛЖ оценивает свой уровень здоровья и жизнестойкости значимо ниже в сравнении с группой, не имеющей ГЛЖ. Средние показатели реактивной и ситуативной тревожности не достигли значимых межгрупповых различий, вместе с тем в группе с ГЛЖ сравнительно чаще встречались лица с повышенным уровнем личностной тревожности (≥ 45 баллов) — 23 человека (56,1%). Были установлены значимые различия по выраженности признаков депрессивного состояния, составив в группе с ГЛЖ — 16,4 балла (14,9; 17,9), в контрольной — 13,0 балла (11,3; 14,6). Количество стрессогенных событий за предшествующий год по шкале Холмса–Рея было значимо выше в группе с ГЛЖ — 179,2 балла в год (158,7; 199,8). Результаты исследования способов совладания со стрессом свидетельствуют о значимом преобладании в основной группе стратегии «Бегство-избегание», при сравнительно редком использовании копинг-стратегий «Планирование решения проблемы» и «Поиск социальной поддержки».

Результаты измерения связи между наличием ГЛЖ и уровнем психологических показателей приведены в таблицах 3, 4, 5. Как видно из приведенных в таблице 3 данных, ГЛЖ демонстрирует значимую корреляцию с уровнем депрессии. При этом шанс пациента с депрессией иметь повышенный ИММЛЖ в 6 раз выше, чем у лиц без ГЛЖ.

Исходя из данных, представленных в таблице 4, личностная тревожность коррелирует с ГЛЖ. При этом у пациентов с повышенным уровнем личностной тревожности шанс наличия ремоделирования левого желудочка в 4 раза выше, чем в контрольной группе.

Данные таблицы 5 демонстрируют значимую ассоциацию с уровнем накопленного стресса. Высокий уровень накопленных стрессовых событий соотносится с повышенным шансом наличия ГЛЖ.

Следует заключить, что повышенные уровни личностной тревожности, депрессии, накопленного стресса по шкале Холмса–Рея демонстрируют статистически значимую связь с ГЛЖ. Принимая

Таблица 2

**ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Показатель, баллы	Группа с ГЛЖ (n = 41)	Группа без ГЛЖ (n = 66)	p
ВАШ (здоровье)	57,5 (50,9; 64,0)	68,5 (63,0; 73,9)	0,02
ВАШ (стресс)	46,2 (39,1; 53,3)	44,7 (37,5; 51,9)	0,95
ВАШ (совладание со стрессом)	52,4 (43,7; 61,1)	65,1 (58,7; 71,6)	0,02
УСФ	2,5 (2,4; 2,6)	1,8 (1,5; 2,0)	0,000
Депрессия	16,4 (14,9; 17,9)	13,0 (11,3; 14,6)	0,01
РТ	36,7 (32,7; 40,6)	36,1 (32,8; 39,4)	0,80
ЛТ	42,4 (39,3; 45,6)	41,0 (38,7; 43,4)	0,32
Накопленный стресс	179,2 (158,7; 199,8)	134,7 (110,5; 158,8)	0,00
Стратегии совладания со стрессом			
Конфронтация	43,6 (40,5; 46,7)	46,5 (43,4; 49,6)	0,26
Дистанцирование	48,2 (44,7; 51,8)	48,5 (45,7; 51,2)	0,82
Самоконтроль	42,7 (38,8; 46,6)	44,6 (41,1; 48,1)	0,41
Поиск социальной поддержки	44,6 (41,3; 47,9)	48,6 (44,6; 52,5)	0,05
Принятие ответственности	46,8 (43,7; 50,0)	43,8 (41,1; 46,5)	0,09
Бегство-избегание	51,6 (48,3; 55,0)	45,5 (42,2; 48,9)	0,01
Планирование решения проблемы	43,2 (39,0; 47,4)	49,5 (46,1; 52,8)	0,03
Положительная переоценка	42,9 (39,5; 46,2)	46,0 (43,1; 48,8)	0,13

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; УСФ — уровень социальной фрустрированности; РТ — реактивная тревожность; ЛТ — личностная тревожность.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ДЕПРЕССИИ В ГРУППАХ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И БЕЗ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Показатель	Группа с ГЛЖ	Группа без ГЛЖ	Всего
Депрессия ≥ 18 б., n (%)	19 (46,3 %)	8 (12,1 %)	27
Депрессия < 18 б., n (%)	22 (53,7 %)	58 (87,9 %)	80
	41	66	107

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка. В таблице указано абсолютное количество человек, в скобках — процентное отношение. Хи-квадрат = 15,69; p = 0,0001. Отношение шансов = 6,26; 95 % доверительный интервал [2,39–16,37].

Таблица 4

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
С УРОВНЕМ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ**

Показатель	Группа с ГЛЖ	Группа без ГЛЖ	Всего
ЛТ ≥ 45 б., n (%)	23 (56,1 %)	14 (21,2 %)	37
ЛТ < 45 б., n (%)	18 (43,9 %)	52 (78,8 %)	70
	41	66	107

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка. В таблице указано абсолютное количество человек, в скобках — процентное отношение. Хи-квадрат = 13,61; p = 0,0002. Отношение шансов = 4,75; 95 % доверительный интервал [2,02–11,14].

Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С УРОВНЕМ НАКОПЛЕННОГО СТРЕССА

Показатель	Группа с ГЛЖ	Группа без ГЛЖ	Всего
Накопленный стресс ≥ 150 б., n (%)	19 (46,3 %)	18 (27,3 %)	37
Накопленный стресс < 150 б., n (%)	22 (53,7 %)	48 (72,7 %)	70
	41	66	107

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка. В таблице указано абсолютное количество человек, в скобках — процентное отношение. Хи-квадрат = 4,07; $p = 0,04$. Отношение шансов = 2,30; 95 % доверительный интервал [1,02–5,22].

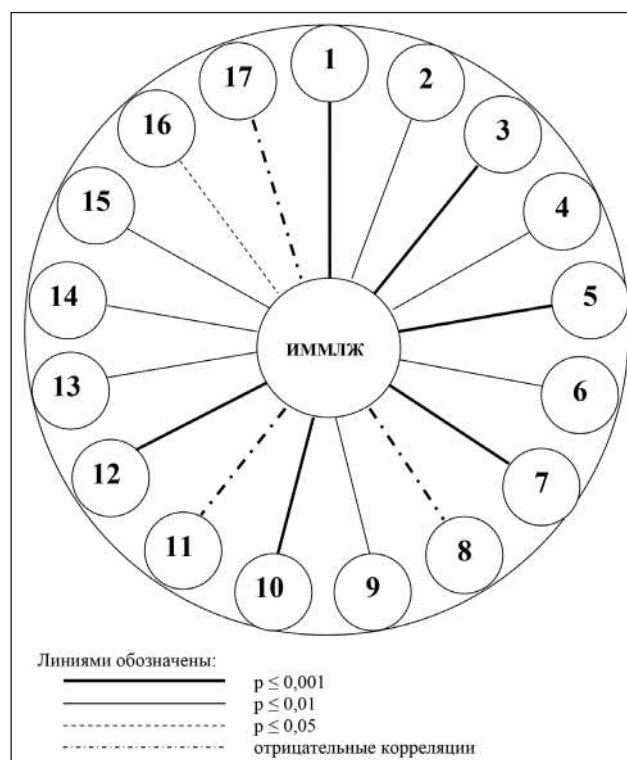
во внимание ограниченность кросс-секционного исследования, причинно-следственные отношения требуют подтверждения в дальнейших проспективных наблюдениях.

Структура связей между психологическими и соматическими (метаболическими) показателями демонстрирует значимые различия в группах, выделенных по наличию ГЛЖ. Наличие ГЛЖ предопределило структуру (количество, характер, направленность) связей между метаболическими и психологическими показателями, указанными в таблице 6. У лиц с ГЛЖ практически все показатели липопротеинового обмена коррелируют с поведенческими стереотипами реагирования, которые являются стрессогенными. Также важно отметить, что копинг-стратегии тесно коррелируют с концентрацией кортизола, а личностная тревожность — с уровнем катехоламинов, в частности адреналина. Известно, что кортизол и катехоламины определяют ремоделирование сердца, в то же время гормональные факторы тесно связаны с особенностями личности.

На рисунке представлена коррелограмма, в которой выделены статистически значимые положительные и отрицательные корреляции между ИММЛЖ и рядом изученных показателей (всего 17 ранговых корреляций). Так, положительную корреляцию на самом высоком уровне значимости ($n = 41$; $p \leq 0,001$) показали: рост ($r = 0,56$); площадь поверхности тела ($r = 0,54$); отношение окружность талии/окружность бедер ($r = 0,62$); концентрации триглицеридов ($r = 0,58$); ХС ЛПОНП ($r = 0,58$); индекс пачка/лет ($r = 0,95$).

С целью выявления наиболее значимых факторов, ассоциированных с ИММЛЖ у практически здоровых лиц, их количественной оценки проведен пошаговый регрессионный анализ. Как показано в таблице 7, величина ИММЛЖ у практически здоровых лиц с ремоделированием левого желудочка определяется 4 факторами, показавшими прямую ассоциацию с вышеуказанным показателем: уровень аполипопротеинов-В, отношение окружность талии/окружность бедер, уровень конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов (ТБК-продуктов), а также стаж курения.

Рисунок. Коррелограмма ассоциаций индекса массы миокарда левого желудочка с комплексом психологических и биомедицинских характеристик



Примечание: цифрами обозначены: 1 — рост; 2 — масса тела; 3 — площадь поверхности тела; 4 — окружность талии; 5 — отношение окружность талии/окружность бедер; 6 — стаж курения; 7 — индекс пачка/лет; 8 — визуально-аналоговая шкала «совладание со стрессом»; 9 — общий холестерин; 10 — триглицериды; 11 — холестерин липопротеинов высокой плотности; 12 — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; 13 — коэффициент атерогенности; 14 — аполипопротеины В; 15 — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; 16 — конечные продукты перекисного окисления липидов по тесту с тиобарбитуровой кислотой; 17 — динитрофенилгидразоны, образующиеся при металл-катализируемой окислительной модификации белков при длине волны 530 нм.

Пошаговый регрессионный анализ показал значимое влияние на ГЛЖ четырех показателей, из которых наибольшая ассоциация выявлена между уровнем апоВ-содержащих липопротеинов (В-коэффициент 46,97) и отношением окружность талии/окружность бедер (В-коэффициент 27,97).

Таблица 6

**ЗНАЧИМЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ
С НАЛИЧИЕМ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Показатель	ВАШ (жизнест.)	ЛТ	Депрессия	УСФ	Коп-К	Коп-Д	Коп-ПО	Коп-БИ	Коп-ПП
ОХС				0,48*					0,56**
ТГ						0,59**			0,50*
ХС ЛПВП			-0,48*			0,61**			0,51*
ХС ЛПОНП						0,59**			0,49*
КА						0,47*			0,55**
Апо А	0,48*				0,56***	0,45*		0,49*	
Апо В				0,58*					
Апо В/Апо А		0,47*		0,53*			0,47*		
ИПФР				0,86*					
Кортизол					0,59**		0,71**		0,83**
Адреналин		0,61*							

Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала; ЛТ — субшкала личностной тревожности; УСФ — уровень социальной фрустрированности; Коп-К — копинг-стратегия «Конфронтация»; Коп-Д — копинг-стратегия «Дистанцирование»; Коп-ПО — копинг-стратегия «Принятие ответственности»; Коп-БИ — копинг-стратегия «Бегство-избегание»; Коп-ПП — копинг-стратегия «Положительная переоценка»; ОХС — общий холестерин сыворотки; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; Апо А — аполипопротеины А; Апо В — аполипопротеины В; Апо В/Апо А — отношение аполипопротеинов В /аполипопротеинов А; ИПФР — инсулиноподобный фактор роста; * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

Таблица 7

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ
ИЗУЧАЕМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ НА ВЕЛИЧИНУ ИНДЕКСА МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

№	Независимые переменные	В	р
1.	Стаж курения	1,02	0,001
2.	Апо В	46,97	0,002
3.	ОТ/ОБ	27,97	0,006
4.	ТБК-продукты	0,19	0,040
R^2 для модели = 0,99; $F = 4,82$; $p = 0,001$			

Примечание: Апо В — аполипопротеины В; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ТБК-продукты — табак-продукты. Итоговое уравнение регрессии имеет вид: индекс массы миокарда левого желудочка = $22,7 + 1,0 \times$ стаж курения + $46,9 \times$ Апо В + $27,9 \times$ ОТ/ОБ + $0,2 \times$ ТБК-продукты.

Следует резюмировать, что подавляющее большинство значимых связей с ИММЛЖ демонстрируют два блока факторов, из которых первый ассоциирован с жировой тканью, второй — с показателями липопротеинового обмена, находящихся в тесном взаимодействии.

Как показывают результаты нашего исследования, системообразующим признаком корреляционной структуры психосоматического паттерна ГЛЖ, с одной стороны, является преимущественно группа липидных факторов риска, с другой — группа психологических показателей.

Обсуждение

Общеизвестно, что совмещенное действие стрессовых факторов вызывает в организме глубо-

кую перестройку «всех подуровней единого психосоматического контура»: изменения вегетативного сопровождения эмоций, сопряженного с отклонениями в функционировании нервной, эндокринной, иммунокомпетентной, сердечно-сосудистой и других систем; метаболизма; энергетического и пластического обеспечения функций организма [18]. По данным наших предыдущих работ, лица с выявленной ГЛЖ характеризовались значимым изменением отношения норадреналин/адреналин, повышенным уровнем кортизола плазмы [19].

Выявленные прямые взаимосвязи ИММЛЖ с психологическими характеристиками (депрессия, личностная тревожность, уровень накопленного стресса), модифицируемыми факторами (курение, абдоминальное ожирение), метаболическими фак-

торами (уровень апоВ-содержащих липопротеинов, конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов) позволяют предположить, что процессы ремоделирования сердца реализуются через стресс-реакцию, одним из метаболических выражений которой является гиперлипидемия.

Так, уровень апоВ может быть использован в качестве биологического маркера депрессивного состояния. В подтверждение сказанного следует привести результаты одного из исследований, продемонстрировавшего более низкие уровни апоА и ХС ЛПВП и более высокие уровни апоВ и ХС ЛПНП у пациентов с депрессией, чем в контрольной группе [20]. Экспериментальные исследования показали, что суммарные аполипопротеины, взятые в физиологических концентрациях, вызывали угнетение работы изолированного сердца вплоть до его остановки. Также установлена способность апоВ подавлять поглощение глюкозы тканями, и высказано предположение об инсулинзависимом механизме кардиодепрессорного эффекта апоЛПНП [21].

Говоря о роли табакокурения в процессах ремоделирования сердца, следует отметить, что полученные нами данные согласуются с рядом экспериментальных исследований, показавших наличие ультраструктурных изменений кардиомиоцитов у практически здоровых крыс при длительном воздействии табачного дыма [22]. В более поздних работах на моделях спонтанно-гипертензивных крыс показано, что воздействие никотина увеличивает ремоделирование сердца, о чем свидетельствует увеличение матриксной металлопротеиназы-2 [23], орнитин декарбоксилазы, трансформирующего фактора роста β , паратиреоидного гормона, а также повышенная экспрессия мРНК предсердного натрийуретического фактора [24].

Дисрегуляция адипокинов (лептина, резистина, адипонектина) в организме связана с повышением активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [25]. В ряде исследований показана взаимосвязь между уровнем адипокинов и величиной ГЛЖ, жесткостью артерий [26].

Результаты анализа частоты выявления факторов, корреляции с ИММЛЖ показали, что с процессами ремоделирования левого желудочка наиболее прочно ассоциированы стресс и особенности личностного реагирования на стрессогенные ситуации. Психофизиологические механизмы патогенеза ГЛЖ гипотетически можно представить в следующем виде. Интенсивная негативная эмоциональная реакция является связующим звеном в деятельности психологической и соматической сфер. Как следствие, сформировавшийся очаг па-

тологической импульсации при повторяющихся психотравмирующих воздействиях обрастает циклическими стресс-реакциями на уровне систем, органов и клеток. Последние определяют широкую мозаику нейрогуморального сопровождения, приводя к метаболическим нарушениям (дислипидемии и активации оксидативного стресса), расстройствам эндотелиальной функции, гемореологии, перфузии миокарда. При этом страдает энергетическое и пластическое обеспечение кардиомиоцитов (дистрофия, апоптоз, избыточное отложение коллагена, активация системы ростовых факторов, провоспалительных цитокинов) [27–30].

Выводы

1. Выявлены существенные различия психологического статуса в группах в зависимости от наличия ГЛЖ.

2. Установлена значимая связь между выявленными личностными особенностями и ГЛЖ. Депрессия, личностная тревожность, накопленный стресс увеличивают шанс (в 2–6 раз) наличия ГЛЖ.

3. Наибольшее количество значимых связей с показателями плазменных липидов, уровнем кортизола демонстрируют копинг-стратегии, с уровнем адреналина ассоциирована личностная тревожность.

4. Установлена наивысшая зависимость индекса массы миокарда у лиц без АГ [исправить на [У лиц без АГ установлена существенная зависимость индекса массы миокарда с АпоВ-содержащими липопротеинами и отношением окружность талии/окружность бедер.

Заключение

Особенности личностного реагирования, обуславливающие повышенную восприимчивость к стрессогенным воздействиям, определяют характер и выраженность стресс-реакций, их метаболическое и гормональное сопровождение. ГЛЖ у лиц без АГ ассоциирована с особенностями личности, определяющими характер многоуровневого реагирования (соматического, гормонального, биохимического).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Конради А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005;10(3):137–143. [Konradi AO. Treatment of hypertension in special groups of patients. Left ventricular hypertrophy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2005;10(3):137–143. In Russian].

2. Калюжин В. В., Тепляков А. Т., Соловцов М. А., Калюжина Е. В., Беспалова И. Д., Терентьева Н. Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев. Бюллетень сибирской медицины. 2016;15(4):120–139. [Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Solovtsov MA, Kalyuzhina EV, Bespalova ID, Terent'eva NN. Left ventricular remodeling: one or more scenarios. Byulleten' Sibirskoi Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2016;15(4):120–139. In Russian].
3. Гаврилова Е. А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. М.: Советский спорт, 2007. 200 с. [Gavrilova EA. Athletic heart. Stressful cardiomyopathy. Moscow: Soviet Sport, 2007. 200 p. In Russian].
4. Земцовский Э. В., Бондарев С. А., Вороненко Е. С., Ларионова В. И. Стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. Самостоятельная нозологическая форма или дебют ИБС? Артериальная гипертензия. 2008;14(1):131–136. [Zemtsovskii EV, Bondarev SA, Voronenko ES, Larionova VI. Stressor cardiomyopathy due to chronic psycho-emotional overstrain. Independent nosological form or debut of ischemic heart disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2008;14(1):131–136. In Russian].
5. Pickering TG. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep. 2001;3(3):249–254.
6. Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. 160 с. [Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoreactivity and cardiovascular system. Moscow, 2003. 160 p. In Russian].
7. Губачев Ю. М., Дорничев В. М., Ковалев О. А. Психогенные расстройства кровообращения. СПб.: Политехника, 1993. 248 с. [Gubachev YuM, Dornichev VM, Kovalev OA. Psychogenic circulatory disorders. St Petersburg: Politekhnik, 1993. 248 p. In Russian].
8. Акимова А. Р. Практикум по психологии стресса: в 4 ч. Часть 1. Стрессовые реакции и саморегуляция. Ульяновск: Зебра, 2015. 126 с. [Akimova AR. Workshop on the psychology of stress [Praktikum po psikhologii stressa]. Ulyanovsk: Zebra. 2015. 126 p. In Russian].
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (IV пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension: recommendations of the Russian Medical Society on arterial hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology (IV revision). Sistemnyye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].
10. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2011;10(6):1–64. [National guidelines on cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6), Suppl 2:1–64. In Russian].
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. Приложение 1. 2012;95(3):1–28. [Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for measurement of the structure and function of heart chambers. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Cardiology Journal. 2012;95(3), Suppl 1:1–28. In Russian].
12. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга. Л.: ЛНИИ ФК, 1976. 18 с. [Khanin YuL. A short guide to the use of the scale of reactive and personal anxiety Ch. D. Spielberger. L.: LNII FK; 1976. 18 p. In Russian].
13. Андриященко А. В., Дробизhev М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии. 2003;5:11–18. [Andrjushhenko AV, Drobizhev MJu, Dobrovol'skij AV. Comparative assessment scales CES-D, BDI and HADS (d) in the diagnosis of depression in general practice. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry. 2003;5:11–18. In Russian].
14. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Беребин М. А. Методика для диагностики уровня социальной фрустрированности и ее практическое применение: методические рекомендации. СПб.; 2004. 16 с. [Vasserman LI, Iovlev BV, Berebin MA. A technique for diagnosing the level of social frustration and its practical application: methodological recommendations. St. Petersburg, 2004. 16 p. In Russian].
15. Holmes T, Rahe R. The Social Readjustment Rating Scale. J Psychosom. Research. 1967;11(2):213–18.
16. Рубинштейн С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: практическое руководство. СПб., 1998. 168 с. [Rubinshteyn SYa. Experimental methods of pathological psychology and experience of their application in the clinic: a textbook. St Petersburg, 1998. 168 p. In Russian].
17. Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р., Трифонова Е. А., Щелкова О. Ю., Новожилова М. Ю. и др. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и медицинских психологов. СПб., 2009. 37 с. [Vasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER, Trifonova EA, Shchelkova OYu, Novozhilova MYu et al. Methodology for psychological diagnosis methods of coping with stressful and problematic personal situations: a handbook for physicians and medical psychologists. St Petersburg, 2009. 37 p. In Russian].
18. Губачев Ю. М., Стабровский Е. М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. М.: Медицина, 1981. 214 с. [Gubachev YuM, Stabrovskii EM. Clinical and physiological basis of psychosomatic relationships. Moscow: Medicine, 1981. 214 p. In Russian].
19. Бастриков О. Ю., Григоричева Е. А., Белов В. В., Никушкина К. В., Мезенцева Е. А. Психосоматические аспекты изучения гипертрофии левого желудочка у лиц с нормальным уровнем артериального давления. Артериальная гипертензия. 2016;22(1):86–93. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-86-93. [Bastrikov OYu, Grigoricheva EA, Belov VV, Nikushkina KV, Mezentseva EA. Psychosomatic aspects in individuals with normal blood pressure and left ventricular hypertrophy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(1):86–93. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-86-93 In Russian].
20. Sadeghi M, Roohafza H, Afshar H, Rajabi F, Ramzani M, Shemirani H et al. Relationship between depression and apolipoproteins A and B: a case-control study. Clinics. 2011;66(1):113–117.
21. Колпаков А. Р. Кардиопротективные свойства сывороточных липопротеинов. Бюллетень СО РАМН. 2010;30(2):33–36. [Kolpakov AR. Cardioprotective properties of serum lipoproteins. Bulletin SO RAMN = Bulletin of the SB RAMS. 2010;30(2):33–36. In Russian].
22. Zornoff LA, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai-Silva M et al. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco smoke exposure in rats. Toxicol Sci. 2006;90(1):259–266.
23. Colombo ES, Davis J, Makvandi M, Aragon M, Lucas SN, Paffett ML et al. Effects of nicotine on cardiovascular remodeling in a mouse model of systemic hypertension. Cardiovasc Toxicol. 2013;13(4):364–369. doi:10.1007/s12012-013-9217-z

24. Meurrens K, Ruf S, Ross G, Schleef R, von Holt K, Schlüter KD. Smoking accelerates the progression of hypertension-induced myocardial hypertrophy to heart failure in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 2007;76(2):311–322.

25. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):195–200.

26. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Corrka NB, Brunelli V, Tanus-Santos JE et al. Adiponectin — 11377 C/G and +276 G/T polymorphisms affect adiponectin levels but do not modify responsiveness to therapy in resistant hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014. doi:10.1111/bcpt.12368

27. Бастриков О. Ю. Модифицированные белки и их ассоциации с психоэмоциональными факторами у лиц с различным уровнем артериального давления. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2015;101(4):462–467. [Bastrikov OYu. Modified proteins and their association with psychoemotional factors in patients with various levels of blood pressure. *Rossijskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I. M. Sechenova* = Russian Journal of Physiology. 2015;101(4):462–467. In Russian].

28. Бастриков О. Ю. Показатели липопротеинового обмена и их ассоциации с психоэмоциональными факторами у практически здоровых лиц. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(1):24–27. [Bastrikov OYu. The indicators of lipoprotein metabolism and their association with psycho-emotional factors in healthy individuals. *Rossijskij Medicinskij Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2015;21(1):24–27. In Russian].

29. Бастриков О. Ю., Белов В. В., Цейликман В. Э., Сумеркина В. А. Показатели эндотелиальной функции во взаимосвязи с психоэмоциональными факторами у практически здоровых лиц. *Нейрохимия*. 2014;31(2):158–163. doi:10.7868/S1027813314020022 [Bastrikov OYu, Belov VV, Tselikman VE, Sumerkina VA. Indices of endothelial function and their relationships with psychoemotional factors in practically healthy people. *Nejrokhimija* = Neurochemical Journal. 2014;31(2):158–163. doi:10.7868/S1027813314020022 In Russian].

30. Бастриков О. Ю., Белов В. В. Структурно-функциональные показатели сердца и сосудов во взаимосвязи с психоэмоциональными факторами у практически здоровых лиц. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013;9(5):70–74. [Bastrikov OYu, Belov VV. Structural-functional parameters of the heart and blood vessels in correlation with psychoemotional factors in practically healthy individuals. *Akademicheskij Zhurnal Zapadnoj Sibiri* = Academic Journal of Western Siberia. 2013;9(5):70–74. In Russian].

Информация об авторах

Бастриков Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России;

Белов Вячеслав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России.

Author information

Oleg Yu. Bastrikov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Vyacheslav V. Belov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 613.84-08: 616.12-008.331

Эффективность оптимизированного терапевтического обучения в коррекции модифицируемых факторов риска у курящих пациентов с артериальной гипертензией

Е. А. Манюгина¹, А. В. Бурсиков²

¹ Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 7», Иваново, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия

Контактная информация:

Бурсиков Александр Валерьевич,
ФГБОУ ВО Ивановская ГМА
Минздрава России,
Шереметевский пр., д. 8, Иваново,
Россия, 153012.
Тел.: +7(4932)29–48–97.
E-mail: a.v.bursikov@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
08.02.17 и принята к печати 24.05.17.*

Резюме

Актуальность. Стратегия, направленная на снижение суммарного сердечно-сосудистого риска, предполагает усиление внимания на личность пациента и формирование у него мотивации к изменению образа жизни. Недостаточная приверженность лечению и особенности стресс-совладающего поведения курящих пациентов с артериальной гипертензией (АГ) свидетельствуют о необходимости усовершенствования подхода к терапевтическому обучению и включению в программу обучения не только информации о стрессе, но и о вариантах стресс-совладающего поведения. **Цель исследования** — определить эффективность оптимизированного терапевтического обучения в коррекции модифицируемых факторов у курящих пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Было обследовано 102 курящих пациента — мужчин с АГ, из них 52 курящих мужчины (средний возраст $48,5 \pm 1,05$ года) с давностью выявления АГ $7,9 \pm 0,52$ года и стажем курения — $18,0 \pm 1,16$ года, обучившихся по оптимизированной программе школы АГ, и 50 курящих мужчин (средний возраст $49,7 \pm 1,04$ года) с давностью выявления АГ $7,6 \pm 0,47$ года и стажем курения — $19,2 \pm 0,85$ года, проходивших обучение в школе АГ по типовой структурированной программе. Усовершенствование программы обучения в Школе АГ заключалось в организации личностно-ориентированного обучения в рамках Школы АГ и введении в обучающий процесс модифицированного занятия по стрессу. **Результаты.** Определена эффективность оптимизированного терапевтического обучения у курящих пациентов-мужчин с АГ. Выявлены преимущества усовершенствованного терапевтического обучения перед типовым структурированным обучением в отношении коррекции модифицированных факторов риска при работе с курящими пациентами с АГ. Оптимизированное терапевтическое обучение позволяет поддерживать целевой уровень артериального давления, уменьшить интенсивность курения, снизить степень никотиновой зависимости и содержание триглицеридов, расширить диапазон используемых вариантов стресс-совладающего поведения. **Выводы.** Включение в программу терапевтического обучения курящих пациентов с АГ модифицированного занятия

по стрессу и личностно-ориентированной модели терапевтического обучения повышает эффективность коррекции модифицируемых факторов риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, терапевтическое обучение, стресс-совладающее поведение

Для цитирования: Манюгина Е. А., Бурсиков А. В. Эффективность оптимизированного терапевтического обучения в коррекции модифицируемых факторов риска у курящих пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):174–182. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-174-182

Efficacy of an optimized therapeutic training during the correction of modifiable risk factors among hypertensive smokers

E. A. Manyugina¹, A. V. Bursikov²

¹ Municipal Clinical Hospital № 7, Ivanovo, Russia

² Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Corresponding author:

Alexander V. Bursikov,
Ivanovo State Medical Academy,
8 Sheremetevskiy avenue, Ivanovo,
153012 Russia.
Phone: +7(4932)29–48–97.
E-mail: a.v.bursikov@mail.ru

Received 8 February 2017;
accepted 24 May 2017.

Abstract

Background and objective. The strategy aimed at overall cardiovascular risk reduction involves the assessment of patient's personality and motivating him/her to change his/her lifestyle. Poor medication adherence and coping behavior of smokers with hypertension (HTN) indicate the need for improvements in therapeutic training and including into the training program both information on stress and the information related to stress coping behavior. The purpose of the study was the assessment of the efficacy of an optimized therapeutic training during the correction of modifiable risk factors among HTN smokers. **Design and methods.** We surveyed 102 male smokers with HTN; among them 52 male smokers with HTN (mean age $48,5 \pm 1,05$ years, disease duration of $7,9 \pm 0,52$ years and smoking history of $18,0 \pm 1,16$ years) attended an optimized program of the School for Patients with HTN, and 50 male smokers with HTN (mean age $49,7 \pm 1,04$ years, disease duration of $7,6 \pm 0,47$ years and smoking history of $19,2 \pm 0,85$ years) attended a standard structured program of the School for Patients with HTN. The enhancement of the training program of the School for Patients with HTN consisted in performing a person-oriented training at this School and introducing a modified stress coping skills training course. **Results.** The efficacy of the optimized therapeutic training of male smokers with HTN was determined. We found a number of advantages of the enhanced therapeutic training over the standard structured training with respect to the correction of modifiable risk factors among smokers with HTN. The optimized therapeutic training helps to maintain target blood pressure level, to reduce smoking intensity, to reduce the levels of nicotine dependence and triglyceride concentrations, as well as to extend the range of coping behavior strategies. **Conclusions.** The introduction of a modified stress coping skills training course and a person-centred model of therapeutic training in the program of the therapeutic training of smokers with HTN improves the efficiency of the correction of modifiable risk factors.

Key words: hypertension, therapeutic training, coping behavior

For citation: Manyugina EA, Bursikov AV. Efficacy of an optimized therapeutic training during the correction of modifiable risk factors among hypertensive smokers. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):174–182. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-174-182

Введение

В основе лечения артериальной гипертензии (АГ) лежит не только снижение артериального давления (АД), но и уменьшение суммарного сердечно-сосудистого риска, а также коррекция модифицируемых факторов риска [1]. Стратегия на снижение суммарного сердечно-сосудистого риска предполагает усиление внимания на личность пациента и формирование у него мотивации на изменение образа жизни [2, 3]. Курение, гиперхолестеринемия и психосоциальный стресс — основные модифицируемые факторы риска [4, 5]. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний также относят стресс, связанный с работой и семьей, к основным факторам риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин [6]. Признано, что терапевтическое обучение пациентов с АГ в Школе АГ улучшает информированность больных о своем заболевании и методах его контроля, повышает эффективность лечения АГ [7, 8]. В то же время в Европейских рекомендациях по АГ подчеркивается низкая эффективность прекращения курения у пациентов с АГ, что требует поиска новых подходов к лечению этой категории пациентов, в том числе методик, затрагивающих образ жизни пациента и общие патогенетические механизмы АГ и курения [1]. Образ жизни, как правило, основан на привычных поведенческих реакциях [9]. Курение пациентов с АГ ассоциировано с их низкой приверженностью к лечению [10]. Известно, что у курящих мужчин с АГ доминирующим типом курительного поведения является «поддержка» при нервном перенапряжении, который встречается почти у половины пациентов, то есть курение выступает как способ снижения эмоционального напряжения [11]. Курящие и некурящие пациенты с АГ имеют отличия в частоте использования (напряженности) стресс-совладающих стратегий (копинг-стратегий), которые у курящих мужчин с АГ в большей мере ориентированы на избегание и на решение задачи, а не на регуляцию переживаемых эмоций [12].

Для повышения эффективности лечения пациентов важна не только информированность о своем заболевании, но и форма подачи информации [13, 14].

Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний нацеливают на использование образования пациентов для повышения мотивации по изменению образа жизни и индивидуального консультирования для усиления и поддержания мотивации и приверженности пациента [9]. Одной из современных форм обучения является личностно-ориентированное

обучение, при котором образовательный процесс строится на учебном диалоге, направленном на совместное конструирование программной деятельности. При этом учитываются индивидуальная избирательность обучающегося к содержанию, виду и форме учебного материала, его мотивация, стремление использовать полученные знания самостоятельно, по собственной инициативе, в ситуациях, не заданных обучением [15]. Недостаточная приверженность лечению и особенности стресс-совладающего поведения курящих пациентов с АГ свидетельствуют о необходимости индивидуализированного подхода к терапевтическому обучению этой категории пациентов и включению в программу их обучения не только информации о стрессе, но и о вариантах стресс-совладающего поведения.

Цель работы — определить эффективность оптимизированного терапевтического обучения в коррекции модифицируемых факторов у курящих пациентов с АГ.

Материалы и методы

На базе терапевтического отделения проведены обследование и лечение 102 пациентов стационара — курящих мужчин с эссенциальной АГ, без ассоциированных клинических состояний в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи пациентам с АГ. В исследование не включались пациенты с сопутствующей патологией, требующие дополнительной терапии. Всем пациентам было предложено оценить степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема [16] и пройти обучение в Школе АГ по усовершенствованной программе с модифицированным занятием по «Стрессу». Для оценки механизмов стресс-совладающего поведения и его изменения в процессе терапевтического обучения использован тест Нормана «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» [17].

Определение АД проводилось с помощью профессиональных механических тонометров “Little Doctor”, размер манжетки подбирался в соответствии с размером руки пациента. Для оценки состояния липидного обмена исследовались общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), определялся индекс атерогенности.

Определение общего холестерина осуществлялось при помощи набора реагентов «Холестерин-UTS». Определение ТГ осуществлялось при помощи набора реагентов «Триглицериды-UTS».

Определение ХС ЛПВП проводилось гомогенным методом HDL-C Immuno FS без стадии центри-

фугирования. Определение ХС ЛПНП проводилось прямым измерением гомогенным методом LDL-C Select FS без осаждения.

Индекс атерогенности рассчитывался по формуле: отношение разности общего холестерина и ХС ЛПВП к количеству ХС ЛПВП. Индекс курения (ИК) рассчитывался по формуле: отношение произведения количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения (годы) к 20.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в оптимизированном терапевтическом обучении. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановская ГМА Минздрава России. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от желания/нежелания проходить обучение по усовершенствованной программе. Занятие в Школе АГ проводилось врачом-терапевтом, имеющим второе высшее психологическое образование. Первую основную группу составили 52 курящих пациента-мужчины, отдавшие предпочтение усовершенствованной методике личностно-ориентированного обучения, с модифицированным занятием по «Стрессу». Средний возраст пациентов первой группы составил $48,5 \pm 1,05$ года, давность выявления АГ — $7,9 \pm 0,52$ года, длительность стажа курения — $18,0 \pm 1,16$ года, ИК — $4,69 \pm 0,27$ пачка/лет, кардиоваскулярный риск по шкале SCORE — $8,90 \pm 0,96\%$.

Во вторую контрольную группу вошли 50 курящих мужчин, проходивших обучение в школе АГ по типовой структурированной программе. Средний возраст пациентов контрольной группы составил $49,7 \pm 1,04$ года, длительность АГ была $7,6 \pm 0,47$ года, а стаж курения — $19,2 \pm 0,85$ года, ИК — $5,28 \pm 0,26$ пачка/лет, кардиоваскулярный риск по шкале SCORE — $9,92 \pm 0,90\%$ соответственно. Таким образом, группы курящих пациентов были сопоставимы по возрасту, давности выявления АГ, длительности и интенсивности курения, уровню кардиоваскулярного риска.

Лечение пациентов включало проведение антигипертензивной терапии, включающей ингибитор ангиотензина II или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, а также диуретик в адекватно подобранных дозах, при высоком клиническом риске назначались статины у 35–37% пациентов в каждой группе.

Усовершенствование программы обучения в Школе АГ заключалось в организации личностно-ориентированного обучения в рамках школы АГ и введении в обучающий процесс модифицированного занятия по стрессу. Шестое занятие школы АГ «Стресс и здоровье» было дополнено. На нем

пациенту предоставлялась информация не только о стрессе и его влиянии на здоровье, но и проводилось информирование о системе совладания со стрессом, о вариантах стресс-совладающего поведения, позволяющих справиться со стрессом и/или уменьшить его негативное влияние способами, адекватными личностным особенностям самого пациента, полученным в результате тестирования.

Эффективность обучения оценивалась через 6 месяцев после обучения по критериям: сохранение целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.), динамика курения (отказ от курения или уменьшение количества выкуриваемых сигарет, изменение степени никотиновой зависимости и индекса курения), изменение показателей липидного обмена, изменение направленности стратегий совладающего поведения.

Результаты примененного метода Шапиро–Вилка свидетельствовали о нормальном распределении изучаемых признаков, что позволило использовать методы параметрической статистики. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы Microsoft Excel 2010.

Результаты представлены как $M \pm m$. Межгрупповые различия оценивались по t-критерию Стьюдента для независимых выборок (сравнение результатов основной и контрольной групп). Сравнение результатов обследования и лечения у пациентов до и после вмешательства оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты

При обследовании у всех пациентов было зарегистрировано повышенное систолическое АД (САД) $159,6 \pm 1,16$ мм рт. ст. и $98,5 \pm 0,76$ мм рт. ст. диастолическое АД (ДАД), через 6 месяцев у пациентов наблюдалось значимое снижение АД, которое составило у пациентов первой группы — САД $131,1 \pm 1,82$ мм рт. ст. и ДАД $83,7 \pm 0,74$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и соответственно у пациентов второй группы — САД $138,0 \pm 2,34$ мм рт. ст. и ДАД $87,3 \pm 0,95$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Через 6 месяцев целевой уровень АД сохранялся у 36 (69,2%) пациентов основной и 25 (50%) пациентов контрольной группы (табл. 1).

У курящих мужчин обеих групп до проведения обучения в Школе АГ имело место повышение уровня общего холестерина: $5,80 \pm 0,08$ ммоль/л у пациентов основной и $5,68 \pm 0,08$ ммоль/л у пациентов контрольной группы. Через 6 месяцев после обучения наблюдалось снижение уровня общего холестерина у пациентов обеих групп и составило $5,29 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$) и $5,40 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Также наблюдалось сни-

Таблица 1

**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ДО И ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ В ШКОЛАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПО УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ И ТИПОВОЙ ПРОГРАММАМ**

АД, мм рт. ст.	Пациенты основной группы до обучения	Пациенты контрольной группы до обучения	p1	Пациенты основной группы через 6 месяцев после обучения	Пациенты контрольной группы через 6 месяцев после обучения	p2	p3	p4
САД	160,2 ± 1,11	158,9 ± 1,12	p > 0,05	131,1 ± 1,82	138,0 ± 2,34	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,05
ДАД	98,9 ± 1,38	97,0 ± 0,66	p > 0,05	83,7 ± 0,74	87,3 ± 0,95	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p1 — значимость различий клинического артериального давления основной и контрольной групп при включении в исследование; p2 — значимость различий клинического артериального давления у пациентов основной группы до и после обучения; p3 — значимость различий клинического артериального давления у пациентов контрольной группы до и после обучения; p4 — значимость различий клинического артериального давления основной и контрольной групп через 6 месяцев после обучения.

Таблица 2

**ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОБУЧЕНИЯ
В ШКОЛАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПО УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ И ТИПОВОЙ МЕТОДИКАМ**

Показатели липидного спектра, ммоль/л	Пациенты основной группы до обучения	Пациенты контрольной группы до обучения	p1	Пациенты основной группы через 6 месяцев после обучения	Пациенты контрольной группы через 6 месяцев после обучения	p2	p3	p4
Общий холестерин	5,80 ± 0,08	5,68 ± 0,08	> 0,05	5,29 ± 0,05	5,40 ± 0,09	< 0,001	< 0,05	> 0,05
ТГ	1,72 ± 0,06	1,71 ± 0,07	> 0,05	1,27 ± 0,03	1,40 ± 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,05
ХС ЛПВП	1,25 ± 0,04	1,29 ± 0,04	> 0,05	1,28 ± 0,02	1,25 ± 0,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ХС ЛПНП	3,25 ± 0,09	3,21 ± 0,09	> 0,05	3,06 ± 0,07	3,07 ± 0,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Индекс атерогенности	3,88 ± 0,17	3,68 ± 0,19	> 0,05	3,20 ± 0,09	3,58 ± 0,19	< 0,001	> 0,05	> 0,05

Примечание: ТГ — триглицериды; ХЛ ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХЛ ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; p1 — значимость различий показателей липидного спектра основной и контрольной групп при включении в исследование; p2 — значимость различий показателей липидного спектра у пациентов основной группы до и после обучения; p3 — значимость различий показателей липидного спектра у пациентов контрольной группы до и после обучения; p4 — значимость различий показателей липидного спектра основной и контрольной групп через 6 месяцев после обучения.

жение уровня ТГ, причем в группе пациентов, обучающихся по усовершенствованной программе, оно было более выраженным. У пациентов, обучающихся по усовершенствованной программе школы АГ, наблюдалось снижение индекса атерогенности, а в контрольной группе этого установлено не было (табл. 2).

На время включения в исследование все пациенты с АГ были активными курящими мужчинами, однако степень никотиновой зависимости у них

была различной. Высокая и очень высокая степень никотиновой зависимости отмечена у 13 (25%) пациентов основной и 14 (28%) пациентов контрольной группы. В обеих группах было выявлено по 7 (13,5% в основной и 14% в контрольной) пациентов со слабовыраженной никотиновой зависимостью. Основная часть пациентов, включенных в обучение, имела среднюю степень никотиновой зависимости, — у 32 (61,5%) пациентов основной и у 29 (58%) пациентов контрольной группы.

После обучения 7 (13,5%) пациентов основной и 2 (4%) пациента контрольной группы прекратили курение, а 7 (13,5%) пациентов основной и 4 (8%) мужчин контрольной группы уменьшили количество выкуриваемых сигарет. Через 6 месяцев также наблюдалось изменение ИК, наибольшее снижение ИК было зарегистрировано в группе пациентов, обучившихся по усовершенствованной личностно-ориентированной методике с $4,69 \pm 0,27$ пачка/лет до $4,20 \pm 0,32$ пачка/лет ($p < 0,001$) против $5,28 \pm 0,26$ пачка/лет до $5,04 \pm 0,29$ пачка/лет ($p < 0,05$) у пациентов контрольной группы. В среднем по группе степень никотиновой зависимости через 6 месяцев после обучения снизилась у пациентов основной группы с $5,33 \pm 0,19$ баллов до $4,83 \pm 0,31$ баллов ($p < 0,05$), в то время как у пациентов контрольной группы изменений в динамике никотиновой зависимости выявлено не было (табл. 3).

Анализ направленности стратегий совладающего поведения позволил выявить следующие различия. До обучения по различным программам Школы АГ значимых различий в направленности стресс-совладающего поведения у курящих пациентов в обеих группах выявлено не было. Наиболее часто использовался копинг, ориентированный на решение задачи, который составлял $88,76 \pm 1,02\%$ и $87,30 \pm 1,25\%$ соответственно у пациентов основной и контрольной групп, а копинг, ориентированный на эмоции, позволяющий уменьшить эмоциональное напряжение, курящие мужчины с АГ использовали в 3,7 раза реже ($23,31 \pm 0,38\%$ и $24,13 \pm 0,39\%$ соответственно).

Через 6 месяцев у пациентов, обучающихся по типовой структурированной программе Школы

АГ, существенных изменений в структуре стресс-совладающего поведения выявлено не было. У пациентов, проходивших оптимизированное обучение в Школе АГ по модифицированной программе, выраженность копинга, ориентированного на эмоции, выросла с $23,31 \pm 0,38\%$ до $45,17 \pm 0,76\%$ ($p < 0,001$), а ориентация копинга на избегание уменьшилась с $63,91 \pm 1,13\%$ до $49,97 \pm 0,93\%$ ($p < 0,001$). Таким образом, пациенты основной группы начали применять более широкий диапазон вариантов стресс-совладающего поведения, что делает их более устойчивыми к различным стрессовым ситуациям (табл. 4).

Обсуждение

Стрессовая ситуация способствует повышению АД через патофизиологические механизмы, реализующиеся на физиологическом (активация симпатoadреналовой системы) и поведенческом уровне (через паттерны вредного для здоровья поведения: табакокурение, переедание, злоупотребление психоактивными веществами). В ситуациях, предполагающих повышенные требования к пациенту в условиях ограничения ресурсов, по мнению Р. Лазаруса, активируются механизмы, направленные на совладание с трудной жизненной ситуацией, то есть на ее разрешение, либо уменьшение ее негативного воздействия, либо на уменьшение негативных эмоций, связанных с данным стрессовым воздействием. Лазарусом и Фолкманом описаны три механизма воздействия стратегий совладающего поведения на соматическое здоровье: через нейроэндокринную систему, через поведение, связанное с укреплением здоровья, и через вредные

Таблица 3

ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ ТАБАКОКУРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОБУЧЕНИЯ В ШКОЛАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ И ТИПОВОЙ ПРОГРАММАМ

Показатели табакокурения	Пациенты основной группы до обучения	Пациенты контрольной группы до обучения	p1	Пациенты основной группы через 6 месяцев после обучения	Пациенты контрольной группы через 6 месяцев после обучения	p2	p3	p4
Количество выкуриваемых сигарет в день	$5,48 \pm 0,24$	$5,54 \pm 0,19$	$> 0,05$	$4,56 \pm 0,30$	$5,16 \pm 0,23$	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,05$
ИК	$4,69 \pm 0,27$	$5,28 \pm 0,26$	$> 0,05$	$4,20 \pm 0,32$	$5,04 \pm 0,29$	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,05$
Степень никотиновой зависимости	$5,33 \pm 0,19$	$5,30 \pm 0,17$	$> 0,05$	$4,83 \pm 0,31$	$5,18 \pm 0,22$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примечание: ИК — индекс курения; p1 — значимость различий показателей табакокурения основной и контрольной групп при включении в исследование; p2 — значимость различий показателей табакокурения у пациентов основной группы до и после обучения; p3 — значимость различий показателей табакокурения у пациентов контрольной группы до и после обучения; p4 — значимость различий показателей табакокурения основной и контрольной групп через 6 месяцев после обучения.

**НАПРАВЛЕННОСТЬ КОПИНГ-СТРАТЕГИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОБУЧЕНИЯ
В ШКОЛАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПО УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ И ТИПОВОЙ ПРОГРАММАМ**

Направленность копинг-стратегий	Пациенты основной группы до обучения	Пациенты контрольной группы до обучения	p1	Пациенты основной группы через 6 месяцев после обучения	Пациенты контрольной группы через 6 месяцев после обучения	p2	p3	p4
Копинг, ориентированный на решение задачи	88,76 ± 1,02	87,30 ± 1,25	> 0,05	89,23 ± 1,11	87,60 ± 0,68	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Копинг, ориентированный на эмоции	23,31 ± 0,38	24,13 ± 0,39	> 0,05	45,17 ± 0,76	25,22 ± 0,63	< 0,001	> 0,05	< 0,001
Копинг, ориентированный на избегание	63,91 ± 1,13	65,72 ± 1,17	> 0,05	49,97 ± 0,93	63,84 ± 1,21	< 0,001	> 0,05	< 0,001

Примечание: p1 — значимость различий направленности копинг-стратегий пациентов основной и контрольной групп при включении в исследование; p2 — значимость различий направленности копинг-стратегий пациентов основной группы до и после обучения; p3 — значимость различий направленности копинг-стратегий пациентов контрольной группы до и после обучения; p4 — значимость различий направленности копинг-стратегий пациентов основной и контрольной групп через 6 месяцев после обучения.

для здоровья поведенческие привычки. Пассивные стратегии стресс-совладающего поведения, преимущественно направленные на регуляцию эмоций, сочетаются с патогенными паттернами поведения (курением и избыточным питанием) и низкой приверженностью лечению [18]. В ряде исследований показано, что избегающие стратегии совладания связаны с более высоким уровнем ТГ, в то время как активные стратегии совладания, направленные на разрешение стрессовой ситуации, имеют обратную зависимость [19].

Механизмы, связывающие психологические факторы с повышенным сердечно-сосудистым риском, включают нездоровый образ жизни (курение, вредные для здоровья продукты питания, отсутствие адекватной физической активности) и низкую приверженность рекомендациям по модификации образа жизни и лечения [6], а также формирование определенных типов отношения к болезни, формирующихся на основе характерных механизмов психологической защиты [20]. Признано, что хронический стресс на работе (ненормированный рабочий день, частые сверхурочные работы, высокие психологические требования) увеличивают риск ишемической болезни сердца у мужчин в 1,2–1,5 раза, а длительные стрессовые ситуации в семье повышают риск развития ишемической болезни сердца в 2,7–4,0 раза. Курение в ситуациях стресса высту-

пает как один из вариантов стресс-совладающего поведения [6], поэтому информация о других возможных вариантах стресс-совладающего поведения, получаемая пациентами при обучении по усовершенствованной программе обучения, является востребованной и используется, что подтверждается изменением направленности стратегий совладающего поведения. У пациентов, прошедших обучение по усовершенствованной программе, повышается частота использования стратегий, ориентированных на регуляцию переживаемых эмоций, что приближает прекративших курение пациентов с АГ по характеру реагирования в трудных жизненных ситуациях к некурящим пациентам с АГ.

Можно предположить, что таким образом достигается снижение нервного перенапряжения, которое является доминирующим типом курительного поведения у мужчин с АГ [12], и, следовательно, уменьшается необходимость поддержки при нервном перенапряжении, что позволяет снизить количество выкуриваемых сигарет или даже полностью отказаться от курения при слабой или средней степени никотиновой зависимости, а также повышает приверженность к лечению, в том числе немедикаментозному.

Исследование было проведено в соответствии с заключением этического комитета и имело ограничение в виде нерандомизированного метода

разделения групп. Пациенты были уведомлены о добровольном участии в любой из предложенных программ терапевтического обучения, а также возможности отказаться от любой из форм проведения школы по АГ, что не исключает различия групп по степени мотивации. В то же время целью исследования было сравнение эффективности программ терапевтического обучения у групп пациентов, сопоставимых как по соматическому статусу, так и по структуре стресс-совладающего поведения. Вероятно, проведение терапевтического обучения по модифицированной программе будет востребовано и эффективно у определенных групп курящих мужчин, но уточнение характеристик этих групп осталось за рамками исследования.

Выводы

Включение в программу терапевтического обучения курящих пациентов с АГ модифицированного занятия по стрессу и личностно-ориентированной модели терапевтического обучения повышает эффективность коррекции модифицируемых факторов риска: позволяет поддерживать целевой уровень АД, уменьшить интенсивность курения, снизить степень никотиновой зависимости и содержание ТГ, расширить диапазон используемых вариантов стресс-совладающего поведения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105–1188.
- Школа здоровья: артериальная гипертензия. Под ред. Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 188 с. [School of health: arterial hypertension. Ed. by R. G. Oganov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 188 p. In Russian].
- Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization. Geneva, 2009. 39 p.
- Eller NH, Netterstrom B, Gynzelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev*. 2009;17(2):83–97.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Гадаев А. Г., Гулямова Ш. С. Оценка эффективности работы школы гипертоников на уровне первичного звена здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2012;2(3):7–15. [Gadayev AG, Gulyamova ShS. Evaluating the effectiveness of work of a school for the hypertensive patient at the level of primary health care. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2012;2(3):7–15. In Russian].
- Концевая А. В., Калинина А. М., Спивак Е. Ю. Социально-экономическая эффективность «Школ здоровья» для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2008;2:3–8. [Kontsevaya AV, Kalinin AM, Spivak EJ. Social and economic efficiency of the «schools of health» for patients with cardiovascular diseases. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepleniye Zdorovya = Prevention and Health Promotion*. 2008;2:3–8. In Russian].
- Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012). *Российский кардиологический журнал. Приложение 2*. 2012;96(4):1–84. [European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Review 2012). *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012;96(4), Suppl 2:1–84. In Russian].
- Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е., Белова Ю. С., Выгодин В. А. РЕЛИФ — Регулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. *Кардиология*. 2007;5:58–66. [Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, Belova YuS, Vygodin VA. RELIEF — Regular Treatment and Prevention — the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: results of a Russian Multicenter Study (Part I). *Kardiologiya*. 2007;5:58–66. In Russian].
- Бурсиков А. В., Манюгина Е. А. Особенности курительного поведения и никотиновой зависимости у мужчин, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(6):599–603. [Bursikov A. V., Manyugina E. A. The features and smoking behaviour and nicotine dependence in men suffering from arterial hypertension and ischemic heart disease in combination with arterial hypertension. *Arterialnaya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(6):599–603. In Russian].
- Манюгина Е. А., Бурсиков А. В., Швагер О. В. Роль стресс-совладающего поведения в формировании отношения к болезни у курящих пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(4):280–287. [Manyugina E. A., Bursikov A. V., Shvager O. V. The role of coping behavior for the attitude to the disease in hypertensive smokers. *Arterialnaya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(4):280–287. In Russian].
- Калинина А. М., Оганов Р. Г., Небиеридзе Д. В. Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертензии — программа НОКТИОН. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(3):5–14. [Kalinina AM, Oganov RG, Nebieridze DV. Patients' education as a factor for arterial hypertension effective control — NOCTURNE Program. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(3):5–14. In Russian].
- Ушакова С. Е., Шутимова Е. А., Кодряну Л. И., Концевая А. В., Назарова О. А., Калинина А. М. Эффективность различных методов терапевтического обучения больных артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина*. 2006;2:40–48. [Ushakova SE, Shutomova EA, Kodryanu LI, Kontsevaya AV, Nazarova OA, Kalinina AM. Effectiveness of various methods for therapeutic training of patients with arterial hypertension.

Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2006;2:40–48. In Russian].

15. Якиманская И. С. Разработка технологии личностно-ориентированного обучения. Вопросы психологии. 1995;2:31–41. [Yakimanskaya IS. Development of the technology of person-oriented teaching. Voprosy Psikhologii = Issues of Psychology. 1995;2:31–41. In Russian].

16. Fagerstrom KO, Tejdin R, Westin A, Lunnell L. Nicotine replacement present and future. Tob Control. 1997;6(4):311–316.

17. Фетискин Н. П., Козлов В. В., Мануйлов Г. М. Копинг-поведение в стрессовых ситуациях (Норман С., Эндлер Д. Ф., Джеймс Д. А., Паркер М. И.; адаптированный вариант Крюковой Т. А.). Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. М.: Изд-во Института психотерапии, 2002. 442–444 с. [Fetiskin NP, Kozlov VV, Manuilov GM. The coping behaviour in stress situations (Norman S, Endler DF, Jamys DA, Parker MI, adapted by Kryukova TA). Social and psychological diagnostics of personality development and small groups. Moscow, 2002. 442–444 p. In Russian].

18. Barton C, Clarke D, Sulaiman N, Abramson M. Coping as a mediator of psychosocial impediments to optimal management and control of asthma. Respiratory Medicine. 2003;97(7):747–761.

19. Vitaliano PP, Russo J, Niaura R. Plasma lipids and their relationships with psychosocial factors in older adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1995;50(1):18–24.

20. Бурсиков А. В., Манюгина Е. А. Механизмы психологической защиты и типы отношения к болезни у пациентов с артериальной гипертензией. Вестник Ивановской медицинской академии. 2010;15(2):48–49. [Bursikov AV., Manyugina EA. Mechanisms of psychological protection and types of attitude to the disease in men with arterial hypertension. Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2010;15(2):48–49. In Russian].

21. Светлакова В. П. Выбор когнитивно обусловленных механизмов совладания со стрессом. Психопедагогика в правоохранительных органах. 2009;38(3):43–46. [Svetlakova VP. Choice of cognitively-induced coping mechanisms. Psikhopedagogika v Pravookhranitelnykh Organakh = Psychopedagogy in Law-enforcement. 2009;38(3):43–46. In Russian].

Информация об авторах

Манюгина Елена Алексеевна — врач-терапевт терапевтического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница № 7», Иваново, Россия;

Бурсиков Александр Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Ивановская ГМА Минздрава России, Иваново, Россия.

Author information

Elena A. Manyugina, MD, General Physician of the Therapeutics Unit of the Municipal Clinical Hospital № 7, Ivanovo, Russia;

Alexander V. Bursikov, MD, PhD, DSc, Chief, Department of the Internal Diseases Propedaeutics, Ivanovo State Medical Academy.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331-055.2:159.922

Риск развития артериальной гипертензии в течение 16 лет и стресс в семье, на работе в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в России/Сибири

В. В. Гафаров^{1,2}, Д. О. Панов^{1,2}, Е. А. Громова^{1,2},
И. В. Гагулин^{1,2}, А. В. Гафарова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Россия

² Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Гафаров Валерий Васильевич,
ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск,
Россия, 630089.
Тел./факс: +7(383)373–10–81.
E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Статья поступила в редакцию
10.01.17 и принята к печати 04.04.17.

Резюме

Цель исследования — определить влияние стресса в семье и на рабочем месте на риск развития (РР) артериальной гипертензии (АГ) в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в течение 16 лет. **Материалы и методы.** В рамках программы ВОЗ “MONICA-psychosocial” в 1994 году была обследована случайная репрезентативная выборка женщин в возрасте 25–64 лет ($n = 870$, средний возраст — $45,4 \pm 0,4$ года) — жительниц одного из районов Новосибирска. Отклик составил 72,5 %. Стресс на рабочем месте был изучен с использованием шкалы Карасека, стресс в семье — при помощи шкалы «Знание и отношение к своему здоровью». После исключения лиц с выявленной сердечно-сосудистой патологией (АГ, ишемическая болезнь сердца, инсульт) и сахарным диабетом на скрининге в анализ были включены 560 женщин. В течение 16-летнего периода (1994–2010 годы) в когорте исследовали все впервые возникшие случаи АГ. Кокс-пропорциональная регрессионная модель (Cox-regression) использовалась для оценки РР с учетом различного временного интервала. **Результаты.** Распространенность выраженного уровня стресса в семье и на рабочем месте в открытой популяции среди женщин 25–64 лет составила 20,9 и 31,6 % соответственно. Высокие уровни стресса ассоциированы с низкой самооценкой здоровья, высокой частотой жалоб, недостаточной информированностью о методах профилактики. Несмотря на более высокую распространенность стресса на работе, в течение 16 лет РР АГ в 1,39 раза выше у женщин со стрессом в семье, в то время как ассоциированный с работой стресс существенно увеличивает РР АГ в 1,28 раза. Частота возникновения АГ была выше у замужних женщин, испытывающих стресс в семье и на работе, с более высоким уровнем образования, в категории «руководитель» и «физический труд». **Заключение.** Установлена значительная распространенность высоких уровней стресса как в семье, так и на рабочем месте, с превалированием его на работе среди женщин 25–64 лет. В то же время РР АГ выше при стрессе в семье, чем на работе. РР АГ в течение 16 лет у женщин с выраженным уровнем стресса связан с социальным градиентом.

Ключевые слова: стресс в семье, стресс на рабочем месте, риск развития артериальной гипертензии

Для цитирования: Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Риск развития артериальной гипертензии в течение 16 лет и стресс в семье, на работе в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в России/Сибири. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):183–192. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-183-192

The risk of hypertension over 16 years and family- and job-related stress in female population aged 25–64 years in Russia/Siberia

V. V. Gafarov^{1,2}, D. O. Panov^{1,2}, E. A. Gromova^{1,2},
I. V. Gagulin^{1,2}, A. V. Gafarova^{1,2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine,
Novosibirsk, Russia

² Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases
Epidemiology, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Valeriy V. Gafarov,
Research Institute of Internal and
Preventive Medicine,
175/1 B. Bogatkov street, Novosibirsk,
630089 Russia.
Phone/fax: +7(383)373–10–81.
E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Received 10 January 2017;
accepted 4 April 2017.

Abstract

Objective. To determine the effect of family and job stress on hazard ratio risk (HR) of hypertension (HTN) in female population aged 25–64 years over 16 years. **Design and methods.** Within the framework of the WHO “MONICA-psychosocial”, in 1994, we examined a random representative sample of women aged 25–64 years ($n = 870$, mean age $45,0 \pm 0,4$ years) who were residents of one of the districts in Novosibirsk. Response was 72,5 %. Job-related stress was assessed using the Karasek scale, family-related stress was evaluated by the scale “Awareness and attitude towards the health”. Altogether 560 women were included in analysis. Those with diagnosed cardiovascular disease (HTN, ischemic heart disease, stroke) and diabetes mellitus were excluded. Over the 16-years (1994–2010 years) all cases of new-onset HTN were registered in the cohort. Cox-proportional regression model (Cox-regression) was used for the assessment of incidence HR based on a different time slot. **Results.** The prevalence of family- and job-related stress levels in female population aged 25–64 years were 20,9 % and 31,6 %, respectively. High stress levels are associated with low self-rated health, with a high frequency of complaints, lack of awareness about prevention methods. Despite higher prevalence of job-related stress the HR of HTN was 1,39-fold higher in women with family-related stress over 16 years. The job-related stress led to a significant 1,28-time fold increase in HR of HTN. The incidence of HTN was higher in married women experiencing stress in the family and at work, with higher levels of education, in category “executives” and “physical labor”. **Conclusions.** There is a high prevalence of family- and job-related stress levels in female population aged 25–64 years, and job-related stress is predominant. At the same time the HR of HTN is higher in women with family-related stress compared to those with job-related stress.

Key words: family-related stress, job-related stress, risk of hypertension

For citation: Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. The risk of hypertension over 16 years and family- and job-related stress in female population aged 25–64 years in Russia/Siberia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):183–192. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-183-192

Введение

Современные исследования подчеркивают, что состояние здоровья и наличие хронических заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, обусловлены возрастающим эффек-

том социального взаимодействия среди населения. Неблагоприятные взаимоотношения в семье (с детьми, супругом) отрицательно сказываются на самооценке здоровья и связаны с высокой частотой репортирования хронических заболеваний

[1]. Женщины часто испытывают трудности в сохранении баланса между карьерой и семейными ценностями, совмещая роли матери, супруги и обязанности работника в условиях, где институт семьи предполагает приоритет домашних обязанностей. В период негативных социально-экономических изменений и возрастающей доли женщин, занятых на позициях, требующих увеличения рабочего времени, трудовые обязанности и задания конкурируют с семейной жизнью, снижают удовлетворенность от выполняемой работы [2]. Современные представления идентифицируют такой ролевой конфликт, как ключевой компонент в развитии соматической патологии [3].

Недостаток недавних исследований, посвященных изучению социальной интеграции в контексте взаимодействий в семье и на рабочем месте, — в отсутствии классических эпидемиологических подходов в изучении риска развития (РР) артериальной гипертензии (АГ). Изучение стресса на рабочем месте и в семье идентифицирует группы, подверженные стрессу, стратифицированные по возрасту, полу, профессиональному классу и уровню образования, и в перспективе способствует выработке теоретически обоснованных методов профилактики на рабочем месте.

Поэтому **целью** настоящего **исследования** было установить влияние стресса в семье и на рабочем месте на РР АГ в течение 16 лет среди женщин 25–64 лет в открытой популяции.

Материалы и методы

В рамках третьего (1994) скрининга программы ВОЗ «Изучение тенденций контроля сердечно-сосудистых заболеваний (МОНИКА)» и подпрограммы «МОНИКА психосоциальная (MOPSY)» [4] нами была обследована случайная репрезентативная выборка женщин (870 лиц) в возрасте 25–64 лет одного из районов Новосибирска (табл. 1). Выборка формировалась на основе избирательных списков граждан с использованием таблицы случайных чисел. Отклик на исследование составил 72,5 %. Об-

следование проводилось согласно протоколу программы «MONICA психосоциальная».

Программа психосоциального скринирующего обследования включала регистрацию социально-демографических данных, семейное положение, уровень образования и профессию, тестирование по психосоциальным методикам.

Уровни стресса на рабочем месте изучали с помощью шкалы Карасека, стресса в семье — с помощью шкалы «Знание и отношение к своему здоровью» [5, 6], предложенными протоколом «MOPSY». Оценка каждого вопроса рассчитывалась в баллах и суммировалась в общей шкале, которая была разделена на терцили. Таким образом, по выраженности стресс оценивался как низкий, умеренный, высокий.

После исключения из исследования всех женщин с выявленной сердечно-сосудистой патологией (АГ, ишемическая болезнь сердца, инсульт) и сахарным диабетом на скрининге в анализ были включены 560 женщин из 870 обследованных лиц. В течение контрольного периода (1994–2010 годы) в когорте были выявлены лица с впервые возникшей АГ (обследование, анализ медицинской документации, свидетельства о смерти). АГ определялась при уровне артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или зафиксированном приеме антигипертензивных препаратов (табл. 2).

Валидизация и обработка материала по программе ВОЗ «MONICA 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. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5. Кокс-пропорциональная регрессионная модель (Cox-regression) использовалась для оценки РР с учетом различного временного интервала. Лица с развившейся АГ к началу исследования не включались в анализ. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ ЖЕНЩИН, ОБСЛЕДОВАННЫХ НА СКРИНИНГЕ В 1994 ГОДУ ПО ПРОГРАММЕ ВОЗ «MONICA»

Возрастные группы, годы	Абс.	%
25–34	214	24,6
35–44	192	22,1
45–54	231	26,6
55–64	233	26,8
25–64	870	100,0

Таблица 2

**СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ТЕЧЕНИЕ 16 ЛЕТ
СРЕДИ ЖЕНЩИН 25–64 ЛЕТ СО СТРЕССОМ В СЕМЬЕ И НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ**

	Стресс в семье		АГ		Стресс на работе		АГ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Да	347	69,1	171	66,5	435	82,2	220	80,3
Нет	155	30,9	86	33,5	894	17,8	54	19,7
Всего	502	100	257	100	529	100	274	100

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 3

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УРОВНЕЙ СТРЕССА В СЕМЬЕ И НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ В КОГОРТЕ ЖЕНЩИН 25–64 ЛЕТ**

Возрастная категория, годы	Стресс в семье						Стресс на работе					
	Высокий		Высокий		Средний		Низкий		Высокий		Средний	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
25–34	29	27,6	61	25,2	36	23,2	38	22,8	66	24,6	22	23,4
35–44	18	17,1	60	24,8	34	21,9	42	25,1	57	21,3	22	23,4
45–54	32	30,5	62	25,6	45	29	41	24,6	76	28,4	30	31,9
55–64	26	24,8	59	24,4	40	25,8	46	27,5	69	25,7	20	21,3
25–64	105	100	242	100	155	100	167	100	268	100	94	100
$\chi^2 = 3,267$, $df = 6$, $p > 0,05$							$\chi^2 = 3,025$, $df = 6$, $p > 0,05$					

критерий хи-квадрат (χ^2). Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность высоких уровней стресса в семье в открытой популяции женщин 25–64 лет составила 20,9%. Отмечены тенденции увеличения частоты стресса в семье в самой младшей (25–34 лет) и средней (45–54 лет) возрастных группах: 27,6 и 30,5% соответственно. (табл. 3).

Распространенность высоких уровней стресса на работе составила 31,6%. Доли женщин с высоким уровнем стресса на работе не различались во всех возрастных группах.

При изучении взаимосвязи отдельных показателей стресса в семье и на рабочем месте установлено, что 12,8% женщин с частыми серьезными конфликтами в семье не имеют возможности «расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня», в сравнении с 5,1% лиц без конфликтов ($\chi^2 = 38,42$, $df = 12$, $p < 0,001$). Более чем у половины женщин, которым совсем не нравится или, наоборот, очень нравится их работа, тяжело болел или умер кто-нибудь из близких в течение 12 месяцев (61,1 и 52,2% соответственно). Для сравнения, среди тех, кто на во-

прос: «Нравится ли Вам ваша работа?» — отвечает «средне», доля лиц с «болеющими или умершими близкими» — 33,1% ($\chi^2 = 36,05$, $df = 8$, $p < 0,001$). Среди женщин с «болеющими или умершими близкими» 50% отрицают возможность расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня, но 75,8% указывают на постоянный отдых после работы при отсутствии указаний на болезнь или смерть близких в течение года ($\chi^2 = 15,12$, $df = 8$, $p = 0,057$). У женщин с очень высокой ответственностью на работе частые серьезные конфликты в семье наблюдаются в 40%; для лиц с низкой или средней ответственностью эта доля составляет 16,7 и 8,8% соответственно ($\chi^2 = 26,31$, $df = 12$, $p = 0,01$). У лиц, сообщающих об увеличении ответственности на рабочем месте в течение года, работоспособность прямо пропорционально повысилась; женщины с ограниченной ответственностью отмечали снижение работоспособности ($\chi^2 = 24,14$, $df = 6$, $p < 0,001$).

Была изучена взаимосвязь стресса в семье с отношением к своему здоровью и методам кардиоваскулярной профилактики. Лица, которым «что-нибудь мешает спокойно отдохнуть дома», чаще предъявляют жалобы на здоровье, чем те, кто может себе позволить отдых, — 92,1 и 82,9% соот-

ветственно ($\chi^2 = 7,32$, $df = 1$, $p < 0,01$). Женщины без серьезных конфликтов в семье в течение года в 3 раза чаще доверяют мнению врача, в то время как лица с частыми серьезными конфликтами в семье больше доверяют своему самочувствию и не обязательно согласятся с мнением врача ($\chi^2 = 14,61$, $df = 6$, $p < 0,05$). Те, кому мешают спокойно отдохнуть дома, реже доверяют мнению врача, в сравнении с лицами со спокойной домашней обстановкой (24 и 38,8% соответственно) ($\chi^2 = 9,24$, $df = 2$, $p = 0,01$). При ответе на вопрос: «Если на работе Вы почувствовали себя не совсем хорошо, что Вы делаете?» лица с несколькими изменениями в семейном положении за последние 12 месяцев (женится, развелся, оставил семью, овдовел, родился ребенок, другое) в 2 раза чаще прекращают работу или обращаются к врачу, чем при отсутствии таких изменений ($\chi^2 = 9,52$, $df = 4$, $p < 0,05$). Женщины с тяжело больными или умершими близкими (в течение 1 года) чаще отмечают высокую возможность заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет (65,4 и 49,6% соответственно) ($\chi^2 = 9,96$, $df = 4$, $p < 0,05$) и меньше верят в возможности медицины успешно лечить болезни сердца (26,3 и 37,5% соответственно) ($\chi^2 = 18,02$, $df = 8$, $p < 0,05$), по сравнению с теми, кому за последний год не приходилось переживать болезнь или смерть близкого родственника. Отмечены следующие тенденции: только 6% лиц с тяжело больными или умершими близкими (в течение 1 года) регулярно проверяют свое здоровье; лица с частыми серьезными конфликтами в семье в 2 раза чаще не обращаются к врачу даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца, чем без конфликтов (31,4 и 18,8% соответственно, $p > 0,05$).

В отношении связи стресса на рабочем месте с отношением к своему здоровью установлено, что среди женщин, предъявляющих жалобы на здоровье, только 46% лиц отмечают «Мне нравится моя работа». Доля лиц с позитивным отношением к своей работе составляет 68,8% среди тех, кто не предъявляет жалоб на здоровье ($\chi^2 = 10,85$, $df = 4$, $p < 0,05$). При положительной самооценке здоровья в 3 раза реже происходит снижение работоспособности в течение года, в сравнении с теми, кто «не совсем здоров» и «болен» (12,9 и 36,2% соответственно) ($\chi^2 = 14,76$, $df = 3$, $p < 0,01$).

Женщины, у которых произошла смена места работы или руководителя, чаще отмечают высокую возможность заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет (62,3 и 60% соответственно), чем лица, сменившие подчиненных или конфликтующие с начальством (25 и 47,6% соответственно) ($\chi^2 = 24,38$, $df = 12$, $p < 0,05$). Лица, чья от-

ветственность на работе понизилась в течение года, в 2 раза чаще считают, что в настоящее время нельзя успешно лечить болезни сердца, в сравнении с теми, у кого ответственность повысилась (21,4 и 8,9% соответственно) ($\chi^2 = 19,09$, $df = 8$, $p < 0,05$). Женщины, оценивающие свою ответственность на работе как незначительную, и лица с очень высокой ответственностью чаще указывают, что никогда не испытывали приятных эмоций, связанных с медицинским обслуживанием, чем лица со средней ответственностью (60, 50 и 38% соответственно) ($\chi^2 = 24,79$, $df = 12$, $p < 0,05$). В зависимости от наличия или отсутствия возможности «расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 месяцев» сообщают, что хотя бы раз испытывали приятные эмоции, связанные с медицинским обслуживанием, — 64,5 и 57,1% соответственно ($\chi^2 = 29,67$, $df = 16$, $p < 0,05$). С повышением своей ответственности на работе возрастает доля женщин, продолжающих работать в случае недомогания или гриппа, с 31,6 до 76% ($\chi^2 = 17,88$, $df = 6$, $p < 0,01$). 90% женщин, чья трудоспособность в течение последних 12 месяцев значительно понизилась, на вопрос: «Может ли здоровый человек Вашего возраста избежать некоторых серьезных заболеваний, если заранее принял бы предупредительные меры?» выбирают ответ «безусловно может». Среди лиц с неизменившейся или повысившейся трудоспособностью такой же ответ дают 56 и 71,7% респондентов соответственно ($\chi^2 = 16,63$, $df = 6$, $p < 0,05$).

Была изучена взаимосвязь стресса в семье и на рабочем месте с социальными характеристиками женщин с развившейся АГ.

Структура семейного положения в когорте женщин с АГ, испытывающих стресс в семье, оказалась следующей: никогда не была замужем — 4,7%; замужем — 78,9%; разведена — 9,4%; вдова — 7,0%. Для лиц со стрессом на работе структура схожая: никогда не была замужем — 5,5%; замужем — 76,8%; разведена — 10,9%; вдова — 6,8%. Наблюдались тенденции в увеличении частоты развития АГ в группе замужних женщин с высоким уровнем стресса в семье и на работе в сравнении с незамужними, разведенными и вдовами с высоким уровнем стресса.

Структура уровня образования лиц с АГ и стрессом в семье составила: высшее образование — 28,6%; незаконченное высшее/средне-специальное — 36,9%; среднее — 19,6%; начальное образование — 14,9%. АГ развивалась чаще у лиц с высшим и средним образованием и стрессом в семье, в сравнении с лицами с начальным образованием ($\chi^2 = 5,63$, $df = 1$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,01$, $df = 1$,

$p < 0,05$ для высшего и среднего образования соответственно) и без стресса ($\chi^2 = 5,45$, $df = 1$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,39$, $df = 1$, $p < 0,05$ для высшего и среднего образования соответственно).

Структура уровня образования лиц с АГ и стрессом на работе составила: высшее образование — 28,9 %; незаконченное высшее/средне-специальное — 33,5 %; среднее — 20,2 %; начальное образование — 17,4 %. Женщины, испытывающие стресс на работе, имели более высокую частоту АГ в группах с высшим, средне-специальным и средним образованием в сравнении с лицами с начальным образованием (p для всех групп $< 0,05$). Распределение по профессиональному статусу в группах женщин со стрессом в семье и АГ представлено следующим образом: 0,6 % — руководители высшего звена; 6,7 % — руководители среднего звена; 8,5 % — руководители; 18,3 % — инженерно-технические работники; 1,2 % — рабочие тяжелого физического труда; 14,6 % — рабочие среднего физического труда; 18,3 % — рабочие легкого физического труда; 0,6 % — учащиеся; 22,0 % — пенсионеры; 9,1 % — военнослужащие. В отношении профессиональных групп определена высокая частота АГ в категории «руководитель» ($\chi^2 = 3,55$, $df = 1$, $p = 0,06$) и «физический труд» ($\chi^2 = 8,14$, $df = 1$, $p < 0,01$), испытывающих стресс в семье, в сравнении с пенсионерами со стрессом и без стресса.

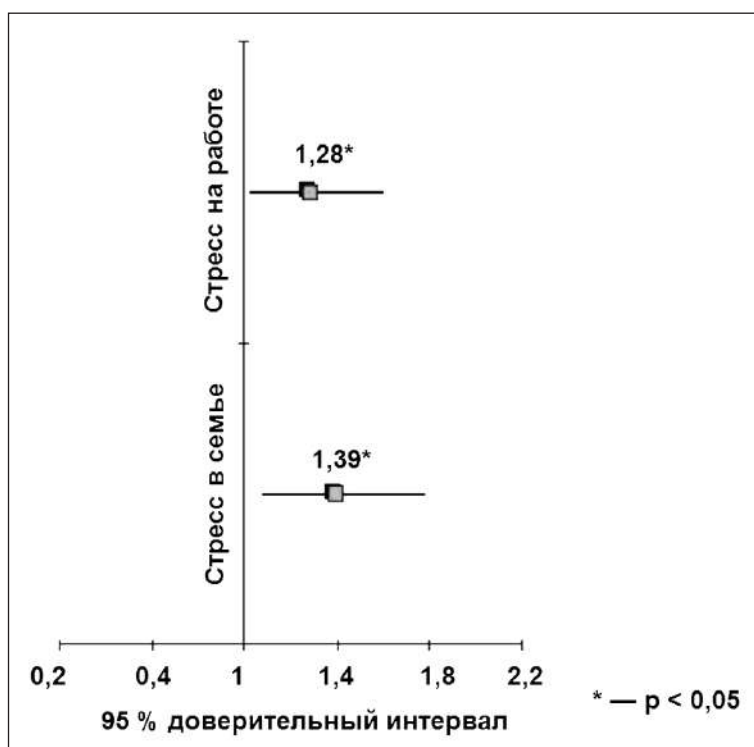
Распределение по профессиональному статусу в группах женщин со стрессом на работе и АГ представлено следующим образом: 0,5 % — руководители высшего звена; 6,7 % — руководители среднего звена; 11,5 % — руководители; 18,2 % — инженерно-технические работники; 0,5 % — рабочие тяжелого физического труда; 14,8 % — рабочие среднего физического труда; 16,7 % — рабочие легкого физического труда; 1,0 % — учащиеся; 22,0 % — пенсионеры; 8,1 % — военнослужащие. В отношении профессиональных групп определено, что работницы физического труда и со стрессом на работе имели более высокую частоту АГ в сравнении с пенсионерами со стрессом ($\chi^2 = 5,47$, $df = 1$, $p < 0,05$).

В течение 16 лет (1994–2010 годы) среди женщин со стрессом в семье РР АГ в 1,39 раза выше, в сравнении с лицами без стресса (95,0 % доверительный интервал 1,08–1,78; $p = 0,01$). РР АГ у женщин со стрессом на работе в течение 16 лет в 1,28 раза выше, чем у лиц без стресса (95,0 % доверительный интервал 1,02–1,60; $p < 0,05$) (рис.).

Обсуждение

Установлено, что распространенность высоких уровней стресса в семье в открытой популяции среди женщин работоспособного возраста составляет

Рисунок. Риск развития артериальной гипертензии среди женщин, испытывающих стресс на рабочем месте и в семье в открытой популяции 25–64 лет в течение 16 лет



20,9%. Тенденции увеличения частоты стресса отмечены в младшей и средней возрастных группах. Современные представления указывают на множественность стрессоров семейного уровня и их эквивалентность в отношении психологических и соматических последствий. По оценкам зарубежных исследователей частота семейных конфликтов составляет 11%; неполные семьи, для которых характерна психологическая травма, встречаются в 24% эпидемиологических выборок [7]. По данным Национального исследования стресса в Австралии сообщаемый стресс в 45% случаев ассоциирован с семейными причинами, преимущественно в молодой (18–25 лет) и средневозрастной группах (36–45 и 46–55 лет), где эта связь достигает 55% [8].

Полученные результаты показывают, что каждая третья женщина, проживающая в мегаполисе в условиях Западной Сибири, испытывает стресс на рабочем месте. Согласно данным Центра исследования здоровья трудящихся в США, в 2013 году 23% женщин указывали на наличие высокого и очень высокого стресса на рабочем месте [9]. Наиболее высокие уровни стресса на рабочем месте отмечены в развивающихся странах Восточной Европы, а наиболее низкие — в Британии и Нидерландах [10, 11].

При изучении взаимосвязей стресса в семье и на рабочем месте отмечен отчетливый конфликт «семья–карьера». При наличии семейных стрессоров: конфликты в семье, наличие больных или недавно умерших близких, отсутствие возможности расслабиться после рабочего дня, женщины демонстрируют более высокие уровни ответственности на рабочем месте, рост работоспособности, большую лояльность или, наоборот, утрату интереса к своей работе. Эти результаты согласуются с недавними исследованиями, в которых высокие требования, напряжение и нагрузка на работе, а также более молодой возраст — это наиболее сильные предикторы конфликта «карьера–семья» у женщин. Утрата родительской, супружеской и других видов социальной поддержки в семье только усугубляет этот патологический паттерн [2].

Определено, что семейные стрессоры ассоциированы с более высокой частотой жалоб на здоровье; такие лица чаще отмечают высокую возможность заболеть серьезной болезнью в течение 5–10 лет, реже проверяют свое здоровье на регулярной основе, даже при сильной боли в области сердца, и больше доверяют своему самочувствию, чем мнению врача. Очевидно, что семейные конфликты и недополучаемая поддержка в семье ассоциированы с плохим здоровьем и недостаточной информированностью об использовании медицинских ресурсов. Эти на-

блюдения получены и в других странах [12]. По нашим данным, женщины в условиях изменяющегося на протяжении года семейного положения (женится, развелся, оставил семью, овдовел, родился ребенок, другое) в 2 раза чаще прекращают работу в случае недомогания и обращаются к врачу. Полученные данные подтверждаются результатами недавних зарубежных исследований, в которых негативные изменения в семейном положении (чаще это распад семьи и роль матерей-одиночек) связаны с неблагоприятными последствиями для физического и психического здоровья [13, 14]. Необходимо отметить, что в структуре изучаемой нами женской популяции более 70% — это замужние женщины, и с учетом сообщаемых семейных стрессоров это наиболее уязвимая и целевая группа для улучшения информированности и применения превентивных программ. Следует также признать, что негативное влияние стресса и ролевого конфликта «семья–карьера» на здоровье может в значительной мере опосредоваться удовлетворением от материнской заботы у женщин [15].

При изучении связи стресса на рабочем месте с отношением к своему здоровью определили значимое снижение работоспособности и лояльности к работе при ухудшении самооценки и наличии жалоб на здоровье. Лица, у которых произошла смена места работы или руководителя, чаще отмечают возможность заболеть в течение 5–10 лет. Лица с высокой ответственностью на работе реже испытывали приятные эмоции при медицинском обслуживании. Вероятно, в связи с этим они чаще остаются на работе в случае недомогания или гриппа. Недостаточная обращаемость за медицинской помощью при высокой оценке риска заболеть демонстрирует низкую информированность о здоровье и методах профилактики. При этом 90% женщин осознают, что недостаточно используют ресурсы здравоохранения для профилактики серьезных заболеваний, только в условиях снижения трудоспособности и, соответственно, появлении жалоб на здоровье. Жалобы на здоровье и недомогание на работе часто ассоциированы с высокими уровнями стресса у женщин на производстве [16]. Вместе с тем недостаточная забота о своем здоровье и низкая информированность в условиях напряженного труда ассоциированы с неблагоприятным стилем жизни и кардиоваскулярными факторами риска [17] и могут выступать одним из патогенетических путей ухудшения здоровья и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В более ранних публикациях мы указывали на низкий уровень информированности и оценки здоровья среди женского и мужского населе-

ния, что особенно очевидно в период социально-экономической напряженности [5]. В условиях высоких уровней стресса в семье и на рабочем месте этот неблагоприятный тренд еще более усилен.

Стресс в семье значимо увеличивает РР АГ в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в течение длительного периода наблюдения — 16 лет. Это согласуется с данными других исследователей, согласно которым низкая сплоченность в семье и преодоление семейных проблем ассоциированы с повышением артериального давления [18, 19]. Вероятно, с этим связаны тенденции в увеличении частоты АГ среди замужних женщин со стрессом в семье в сравнении с разведенными и вдовыми. Недавнее исследование супружеских пар показало, что повышенные требования к супругу/партнеру реализуют свой эффект на артериальное давление только в условиях высоких уровней стресса, и этот эффект может носить протективный характер [20]. Становится понятным, что влияние отдельных стрессоров в условиях семейного стресса следует интерпретировать с осторожностью, с учетом возраста, пола и исследуемой популяции. Установлено, что АГ развивалась чаще у лиц с высшим и средним образованием и стрессом в семье, чем при начальном образовании. Наличие стресса в семье нивелирует протективный эффект образования в отношении кардиоваскулярного здоровья, что характерно и для других психосоциальных факторов [21]. Значимо высокая частота развития АГ наблюдалась в категории «руководитель» и «физический труд». Исследования последних лет показывают, что наличие властных полномочий (как атрибут статуса руководителя) подвергают женщин межличностным стрессорам и подрывают их преимущества для здоровья [22]. Распространенность модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска в категории физического труда в сочетании со стрессом определяет высокую частоту АГ в этом классе [23].

В нашем исследовании ассоциированный с работой стресс на четверть увеличивает РР АГ среди женщин в общей популяции. Связь стресса на работе с АГ была также продемонстрирована на основе других исследований [24, 25], но только в исследовании Belgian Job Stress Study стресс на рабочем месте сопровождался увеличением артериального давления у женщин [26]. Женщины, испытывающие стресс на работе, характеризовались большей частотой АГ в группах с высшим, средне-специальным и средним образованием в сравнении с начальным. Эти данные согласуются с результатами недавнего исследования, в котором психологический дисбаланс в доступности ресурсов на рабочем месте

обостряет связь стресса с тревогой только у лиц с высоким социально-экономическим статусом [27]. Полученные нами данные указывают на высокую частоту АГ в классе «физического труда» и стрессом на работе, а также большую пропорцию женщин, которые не могут расслабиться после рабочего дня, им что-то мешает отдохнуть в семье. В проспективных исследованиях доказано, что незавершенное восстановление после работы — это предиктор высокого риска кардиоваскулярной смертности среди работников физического труда [28].

Выводы

Установлена значительная распространенность высоких уровней стресса, как в семье (20,9%), так и на рабочем месте (31,6%), с превалированием его на работе в открытой популяции среди женщин 25–64 лет.

Показано, что в открытой популяции среди женщин 25–64 лет высокие уровни стресса ассоциированы с низкой самооценкой здоровья, высокой частотой жалоб, недостаточной информированностью о методах профилактики.

Определено, что частота развития АГ выше среди замужних женщин, испытывающих стресс в семье и на работе (78,9 и 76,8 % соответственно), с более высоким уровнем образования, в категории «руководитель» (15,8 и 18,7 % соответственно) и «физический труд» (34,1 и 32 % соответственно).

Выявлено, что в открытой популяции среди женщин 25–64 лет РР АГ выше при стрессе в семье (в 1,39 раза), чем на работе (в 1,28 раза), несмотря на превалирование высоких уровней стресса на работе. Это указывает на развитие дисбаланса «семья–карьера» в открытой популяции среди женщин 25–64 лет. Этому способствуют высокая частота и тесная взаимосвязь стрессоров в условиях социально-экономической напряженности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ajrouch KJ, Abdulrahim S, Antonucci TC. Family relations and health over the life course. A Lebanese perspective. *J Med Liban.* 2015;63(1):8–14.
2. Ádám S, Györfy Z, László K. High prevalence of job dissatisfaction among female physicians: work-family conflict as a potential stressor. *Orvosi Hetilap.* 2009;150(31):1451–1456. doi:10.1556/OH.2009.28582
3. Jansen N, Kant IJ, van Amelsvoort LG, Kristensen TS, Swaen GM, Nijhuis FJ. Work-family conflict as a risk factor for sickness absence. *Occupational and Environmental Medicine.* 2006;63(7):488–494. doi:10.1136/oem.2005.024943

4. WHO MONICA psychosocial optional study. Suggested measurement instruments. Copenhagen. World Health Organization. 1988. 36 p.
5. Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В., Панов Д. О. Изучение на основе программы ВОЗ "MONICA" информированности и отношения к своему здоровью у женщин в возрасте 25–64 лет в г. Новосибирске. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010;25(4):131–7. [Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO. Survey of awareness and attitude towards the health in women aged 25–64 in Novosibirsk: based on WHO program "MONICA". *Siirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2010;25(4):131–7. In Russian].
6. Karasek R. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Administrative Science Quarterly*. 1979;24(2):285.
7. Menard CB1, Bandeen-Roche KJ, Chilcoat HD. Epidemiology of multiple childhood traumatic events: child abuse, parental psychopathology, and other family-level stressors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(11):857–65. doi:10.1007/s00127-004-0868-8
8. Stress and wellbeing in Australia survey 2015. Australian Psychological Society. Web Report. Available from: <http://www.psychology.org.au/psychologyweek/survey/>
9. Dopkeen J. Stress in the workplace a policy synthesis on its dimensions and prevalence. The Center for Employee Health Studies: University of Illinois. 2014. 22 p.
10. Milczarek M, Schneider E, González E. Report to European Agency for safety and health at work: OSH in figures: stress at work — facts and figures. Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities. 2009. 143 p.
11. Daniels K. Perceived risk from occupational stress: a survey of 15 European countries. *Occup Environ Med*. 2004;61(5):467–470. doi:10.1136/oem.2003.009142
12. Robles TF, Slatcher RB, Trombello JM, McGinn MM. Marital quality and health: a meta-analytic review. *Psychol Bull*. 2014;140(1):140–87. doi:10.1037/a0031859
13. Dziak E, Janzen BL, Muhajarine N. Inequalities in the psychological well-being of employed, single and partnered mothers: the role of psychosocial work quality and work-family conflict. *Int J Equity Health*. 2010;9:6. doi:10.1186/1475-9276-9-6
14. Sbarra D, Hasselmo K, Bourassa K. Divorce and health: beyond individual differences. *Curr Direct Psychol Sci*. 2015;24(2):109–113. doi:10.1177/0963721414559125
15. Ngai FW, Chan SW. Stress, maternal role competence, and satisfaction among Chinese women in the perinatal period. *Res Nurs Health*. 2012;35(1):30–39. doi:10.1002/nur.20464
16. Holmgren K, Dahlin-Ivanoff S, Björkelund C, Hensing G. The prevalence of work-related stress, and its association with self-perceived health and sick-leave, in a population of employed Swedish women. *BMC Public Health*. 2009;9(1):73. doi:10.1186/1471-2458-9-73
17. Гафаров В. В., Гагулин И. В., Гафарова А. В., Громова Е. А., Денисова Д. В., Панов Д. О. Курение, стресс в семье и на рабочем месте: эпидемиологическое исследование. Мир науки, культуры, образования. 2013;38(1):250–252. [Gafarov VV, Gagulin IV, Gafarova AV, Gromova EA, Denisova DV, Panov DO. Smoking, stress in family and at work: epidemiological study. *World of Science, Culture, Education*. 2013;38(1):250–252. In Russian].
18. Tobe S, Kiss A, Sainsbury S, Jesin M, Geerts R, Baker B. The impact of job strain and marital cohesion on ambulatory blood pressure during 1 year: the double exposure study. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):148–53. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.07.011
19. Smith T, Uchino B, Berg C, Florsheim P, Pearce G, Hawkins M et al. Conflict and collaboration in middle-aged and older couples: II. Cardiovascular reactivity during marital interaction. *Psychol Aging*. 2009;24(2):274–286. doi:10.1037/a0016067
20. Birditt KS, Newton N, Hope S. Implications of marital/partner relationship quality and perceived stress for blood pressure among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2014;69(2):188–98. doi:10.1093/geronb/gbs123
21. Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Риск развития артериальной гипертензии и личностная тревожность в открытой популяции среди женщин 25–64 лет (16-летнее эпидемиологическое исследование — программа ВОЗ "MONICA-psychosocial"). Артериальная гипертензия. 2012;18(4):298–302. [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Risk of arterial hypertension incidence and personal anxiety in female population of 25–64 years (16-year epidemiological study based on the WHO program "MONICA-psychosocial"). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2012;18(4):298–302. In Russian].
22. Pudrovska T, Karraker A. Gender, job authority, and depression. *Journal of Health and Social Behavior*. 2014;55(4):424–441. doi:10.1177/0022146514555223
23. Myint PK, Luben RN, Welch AA. Effect of age on the relationship of occupational social class with prevalence of modifiable cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases. A population-based cross-sectional study from European Prospective Investigation into Cancer — Norfolk (EPIC-Norfolk). *Gerontology*. 2006;52(1):51–8. doi:10.1159/000089826
24. Yu S, Zhou W, Jiang K, Gu GZ, Wang S. Job stress, gene polymorphism of β_2 -AR, and prevalence of hypertension. *Biomed Environ Sci*. 2008;21(3):239–246.
25. Mezuk B, Kershaw KN, Hudson D, Lim KA, Ratliff S. Job strain, workplace discrimination, and hypertension among older workers: the health and retirement study. *Race and Social Problems*. 2011;3(1):38–50. doi:10.1007/s12552-011-9041-7
26. Clays E, Leynen F, De Bacquer D, Kornitzer M, Kittel F, Karasek R et al. High job strain and ambulatory blood pressure in middle-aged men and women from the Belgian Job Stress Study. *J Occup Environ Med*. 2007;49(4):360–7. doi:10.1097/JOM.0b013e31803b94e2
27. Koltai J, Schieman S. Job pressure and SES-contingent buffering resource reinforcement, substitution, or the stress of higher status? *J Health Soc Behav*. 2015;56(2):180–198. doi:10.1177/0022146515584151
28. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Kaila-Kangas L. Is incomplete recovery from work a risk marker of cardiovascular death? Prospective evidence from industrial employees. *Psychosom Med*. 2006;68(3):402–7. doi:10.1097/01.psy.0000221285.50314.d3

Информация об авторах

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»;

Панов Дмитрий Олегович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний;

Громова Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний

ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний;

Гагулин Игорь Вячеславович — старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний;

Гафарова Альмира Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

Author information

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

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

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

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

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

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331-053.5:355.511.51

Распространенность повышенного артериального давления у школьников Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов аппаратно-программного комплекса диспансерного осмотра

Н. Б. Куприенко^{1,2}, Н. Н. Смирнова^{1,2}

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

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

Контактная информация:

Куприенко Наталья Борисовна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: n-b-k@bk.ru

Статья поступила в редакцию
01.06.17 и принята к печати 07.08.17.

Резюме

Цель исследования — анализ распространенности повышенного артериального давления (АД) у детей школьного возраста (7–17 лет) Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов аппаратно-программного комплекса диспансерного осмотра (АКДО) в 2009–2013 годах. **Материалы и методы.** Проведен сбор данных электронных протоколов АКДО 4618 детей (47,8% мальчиков) от 7 до 17 лет за период с 2009 по 2013 годов. Возраст мальчиков составил $12,81 \pm 0,05$ года; $Me = 13,2$ года, девочек — $12,95 \pm 0,05$ года; $Me = 13,3$ года. Ввод данных и определение перцентилей роста, артериального давления осуществлялись с применением математического обеспечения. Выделены градации систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД): высокое нормальное, артериальная гипертензия (АГ) 1-й степени и АГ 2-й степени. **Результаты.** У 10,3% детей школьного возраста выявлено высокое нормальное АД, у 8,7% — АГ 1-й степени, у 1% — АГ 2-й степени. В структуре распределения детей по градациям АД между мальчиками и девочками различий не выявлено. Доля мальчиков с более высокими градациями АД статистически значимо повышалась с увеличением возраста детей. У девочек статистически значимой связи между возрастом и градациями АД не отмечено. Распространенность повышенного САД составила 12,7%. Доля детей с высоким нормальным САД была 6,1%; САД, соответствующее 1-й степени АГ, — 5,9%; САД, соответствующее 2-й степени, — 0,7%. Доля случаев с более высокими градациями САД больше как в общей выборке, так у мальчиков и у девочек. Только у мальчиков наблюдалось увеличение частоты встречаемости систолической АГ в старшем возрасте. Распространенность повышенного ДАД — 12,4% (высокое нормальное ДАД — 7,5%; ДАД, соответствующее 1-й степени АГ, — 4,5%; ДАД, соответствующее 2-й степени, — 0,4%). Градации ДАД не коррелировали с возрастом детей. **Заключение.** У 20% детей школьного возраста (у мальчиков — 19,4%, у девочек — 20,6%) выявлено повышенное АД. Учет трендов распространенности АГ у детей позволит оптимизировать медико-организационные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Ключевые слова: повышенное артериальное давление, распространенность артериальной гипертензии, дети школьного возраста, Санкт-Петербург

Для цитирования: Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н. Распространенность повышенного артериального давления у школьников Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов аппаратно-программного комплекса диспансерного осмотра. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):193–205. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-193-205

Prevalence of high blood pressure among school-aged children in St Petersburg based on the electronic database of the regular preventive medical examination

N. B. Kuprienko^{1,2}, N. N. Smirnova^{1,2}

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

² Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia B. Kuprienko,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street,
St Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: n-b-k@bk.ru

Received 1 June 2017;
accepted 7 August 2017.

Abstract

Objective. The aim of this study was to determine the age- and gender-stratified prevalence and structure of high blood pressure (BP) among school-age children (7–17 years) in St Petersburg based on the electronic protocols of the regular preventive medical examination in 2009–2013 years. **Design and methods.** We collected the data from the regular preventive medical examination electronic protocols of 4618 children aged from 7 to 17 years old for the period from 2009 to 2013. The mean age of males (52,2%) was $12,81 \pm 0,05$ years; Me = 13,2 years, the age of females (47,8%) was $12,95 \pm 0,05$; Me = 13,3 years. Data entry and assessment of height, BP percentiles were carried out using mathematical software. Gradations of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were the following: high normal BP, stage 1 hypertension (HTN) and stage 2 HTN. **Results.** High normal BP was detected in 10,3% of school-age children, 8,7% had stage 1 HTN, 1% had stage 2 HTN. No significant differences in the HTN distribution were found between males and females. The proportion of males with higher BP increased significantly with increasing age of children. There was no significant relationship between age and BP gradation in females. The prevalence of elevated SBP was 12,7%. High normal SBP was found in 6,1% children, stage 1 HTN by SBP — in 5,9%, stage 2 HTN by SBP — in 0,7%. The rate of higher SBP was greater in the total sample, and in both boys and girls. The systolic hypertension was found only in older boys. The prevalence of increased DBP was 12,4% (high normal DBP was found in 7,5%, stage 1 HTN by DBP — in 4,5%, stage 2 HTN by DBP — in 0,4%). The DBP gradations did not correlate with the children's age. **Conclusions.** The elevated BP was detected in 20% of school-age children (among males — in 19,4%, in females — 20,6%). The understanding of trends in the HTN prevalence in children will allow optimization of medical and organization approaches to treatment and prevention.

Key words: high blood pressure, hypertension prevalence, school-aged children, St Petersburg

For citation: Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of high blood pressure among school-aged children in St Petersburg city based on the electronic database of the regular preventive medical examination. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):193–205. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-193-205

Введение

Изучение эпидемиологии артериальной гипертензии (АГ) у детей остается на сегодняшний день актуальной задачей для научного сообщества. Это связано как с отслеживанием вектора распространенности АГ, прогнозированием сердечно-сосудистой заболеваемости взрослого населения в обозримом будущем, так и с оценкой эффективности и планированием профилактических мер в борьбе с модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, начиная с детского возраста. Метаанализ исследований 50 когорт с 1970 по 2006 годы убедительно продемонстрировал связь уровня артериального давления (АД) в детстве и в последующей жизни, ассоциация более выражена для систолического АД (САД) [1].

Распространенность АГ среди детей и подростков варьируют в диапазоне от 1–5 до 21 % в зависимости от избранных критериев, возраста, пола, расы, региона [2–5]. В последние годы значительно возросло число публикаций о распространенности гипертензии и предгипертензии в разных странах мира (США, Индия, Китай, Конго и других). Частота предгипертензии у детей в разных регионах варьирует от 9,4 до 20,7 % [6–8]. В Санкт-Петербурге изучение распределения показателей АД у детей и подростков было проведено в 1984, 1997 (у детей Северо-Запада России), 2005 годах [9]. В 1997 году распространенность повышенного АД у подростков 15–17 лет Санкт-Петербурга составила 33 % [10].

Представляет интерес также изменение распространенности АГ во временном аспекте. Так, анализ базы данных NHES и NHANES (США) с 1963 по 2002 годы детей 8–17 лет показал [11], что среди американских детей и подростков с конца 1980-х годов распространенность повышенного АД повышалась после длительного периода снижения. При этом рост числа детей с повышенным АД отставал от увеличения распространенности ожирения примерно на 10 лет. К 2008 году сохраняется тренд на увеличение распространенности АГ у детей [12]. Проведенное исследование в России (город Челябинск) детей 3–17 лет в период с 1992 по 2010 годы [13] выявило изменение возрастной структуры АГ. У мальчиков и девочек дошкольного возраста увеличилась распространенность АГ в 2010 году по сравнению с 1999 годом. У детей старше 8 лет отмечалась обратная тенденция. Среди подростков города Иркутска удельный вес болезней, связанных с повышенным АД, возрос с 18,1 % в 2000 году до 27,6 % в 2009 году [14]. В другом исследовании при обследовании подростков 14–17 лет Новосибирска показано, что с 1989 по 2003 годы частота АГ снизилась с 23 до 13 % у мальчиков

и с 20 до 7 % у девочек, но частота избыточной массы тела к 2003 году увеличилась [15]. В среднем распространенность АГ среди подростков Новосибирска с 1989 по 2009 год составила 14 % у мальчиков и 10 % у девочек 14–17 лет [16]. В Сургуте из 10322 детей 7–17 лет распространенность АГ составила 5,11 % с возрастанием к старшему школьному возрасту, в основном у девочек-подростков. В структуре преобладала лабильная форма АГ (63 %), эссенциальная АГ встречалась в 22 %, симптоматическая — в 15 % [17]. В последние годы наблюдается отчетливый рост эссенциальной АГ у детей старшего школьного возраста (Екатеринбург) [18]. В Смоленске и Смоленской области из 8996 детей от 7 до 17 лет с 2002 по 2006 годы выявлено высокое нормальное давление у 6 % обследованных, а АГ — у 7 %. В динамике отмечен рост распространенности этих состояний среди детей начальной школы и мальчиков-подростков [19]. В целом масштаб анализа распространенности АГ среди российских детей невелик, и, по данным доступных нам источников, исследования проводились по большей части в восточных регионах России. Не вызывает сомнений актуальность изучения эпидемиологии повышенного АД у детей, ее мониторинга в разные временные периоды и в разных регионах.

Целью нашего исследования является анализ распространенности повышенного АД у детей школьного возраста (7–17 лет) Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов аппаратно-программного комплекса диспансерного осмотра (АКДО) в 2009–2013 годах.

Материалы и методы

Изучение распространенности повышенного АД у детей проводилось в рамках государственного задания по теме: «Изучение распространенности компонентов метаболического синдрома среди детей и подростков» научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Аннотация исследования, текст информированного согласия рассмотрены этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития России (название ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России на момент рассмотрения).

Проведен сбор данных электронных протоколов АКДО в СПб ГБУЗ «Детская поликлиника № 30», детском поликлиническом отделении № 4 СПб ГБУЗ «Детская поликлиника № 30» и детском по-

ликлиническом отделении № 77 СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 111» Приморского района Санкт-Петербурга. Измерение роста и АД проводилось медицинскими сестрами (по одной в каждой поликлинике) в соответствии с протоколом АКДО в специально оборудованном кабинете поликлиник. АД измерялось стандартным сфигмоманометром на правой руке в положении сидя несколько раз, после отдыха. В анализ включены данные 4618 детей (47,8% мальчиков) от 7 до 17 лет, прошедших профилактический осмотр за период с 2009 по 2013 годы. Повторные исследования одного и того же ребенка в разные годы (80 человек) были исключены. Данные вводились автоматически из предоставленных заключений АКДО в электронном виде (математическое обеспечение — научно-исследовательская лаборатория математического моделирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России). В анализ были включены: возраст (на дату обследования), пол, рост, систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД). Возраст, рассчитанный на дату осмотра, округлен до полных лет по стандарту СТ СЭВ 543–77 [20].

Затем к базе данных были присоединены процентильные таблицы роста и АД, приведенные в Национальных рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) [2]. Автоматически по центильным таблицам определен процентиль роста, САД и ДАД. Значения между отрезными точками для процентилей роста мы обозначили номером коридора: 1 — менее 5-го процентиля, 2 — ≥ 5 -го и < 10 -го процентилей, 3 — ≥ 10 -го и < 25 -го процентилей, 4 — ≥ 25 -го и < 50 -го процентилей, 5 — ≥ 50 -го и < 75 -го процентилей, 6 — ≥ 75 -го и < 90 -го процентилей, 7 — ≥ 90 -го и < 95 -го процентилей, 8 — ≥ 95 -го процентиля. Выделены градации АД: «нормальное» САД и ДАД (< 90 -го процентиля), высокое нормальное САД и ДАД (≥ 90 -го и < 95 -го процентиля), АГ 1-й степени ($\geq$ значения 95-го процентиля и < 99 -го процентиля +5 мм рт. ст.) и 2-й степени (≥ 99 -го процентиля +5 мм рт. ст.) по САД и ДАД в соответствии с На-

циональными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) [2]. В группе с «нормальным» САД и ДАД объединены дети как с нормальным, так и пониженным давлением (менее 10-го процентиля), так как в задачу данного исследования не входило изучение распространенности пониженного АД среди детей и подростков.

Статистический анализ данных проводился с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0). Сравнение частот показателей выполнялось с помощью χ^2 -теста и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Для оценки различий по уровню количественных признаков (для возраста в выборках мальчиков и девочек) применялся U-тест Манна–Уитни. Проверка значимости различий между средними величинами роста, АД у мальчиков и девочек проводилась с использованием факторного дисперсионного анализа (ANOVA). Критерием статистической значимости полученных результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Проведен анализ распределений показателей. Для проверки формы распределения для всех анализируемых показателей был применен тест Колмогорова–Смирнова. Практически все распределения оказались ненормальными, что представлено в таблице 1. При описании статистических характеристик показателей использовались среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (m), медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля.

Возраст мальчиков ($12,81 \pm 0,05$ года; Me = 13,2 года; Q25 = 12,71 года; Q75 = 12,91 года) и девочек ($12,95 \pm 0,05$ года; Me = 13,3 года; Q25 = 12,85 года; Q75 = 13,05 года) в среднем существенно не различался ($t = 2,00$; $p = 0,045$; U-тест: $z = 1,85$; $p = 0,064$), однако выявлено значимое различие в распределении по возрасту ($\chi^2 = 19,98$; $p = 0,031$). Это обстоятельство явилось основанием для проведения дальнейшего анализа отдельно в группах мальчиков и девочек.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ НОРМАЛЬНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
(n = 4618)

Показатель	M $\pm$ m	Me	d
Возраст, годы	12,88 $\pm$ 0,04	13,30	0,10*
Рост, см	156,87 $\pm$ 0,21	159,00	0,06*
САД, мм рт. ст.	110,95 $\pm$ 0,18	111,00	0,05*
ДАД, мм рт. ст.	67,80 $\pm$ 0,13	67,00	0,06*

Примечание: * — различия функции распределения статистически значимы ($p < 0,01$); d — критерий Колмогорова–Смирнова.

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО СИСТОЛИЧЕСКОМУ
И ДИАСТОЛИЧЕСКОМУ АРТЕРИАЛЬНОМУ ДАВЛЕНИЮ**

Характеристика ДАД		Характеристика САД			
		Ns	↑Ns	АГs 1-й ст.	АГs 2-й ст.
Все дети, n = 4618		4031 (87,3%)	282 (6,1%)	274 (5,9%)	31 (0,7%)
Nd	4044 (87,6%)	3694 (80,0%)	196 (4,2%)	147 (3,2%)	7 (0,2%)
↑Nd	347 (7,5%)	225 (4,9%)	54 (1,2%)	63 (1,4%)	5 (0,1%)
АГd 1 ст.	210 (4,5%)	104 (2,3%)	32 (0,7%)	58 (1,3%)	16 (0,3%)
АГd 2 ст.	17 (0,4%)	8 (0,2%)	0	6 (0,1%)	3 (0,1%)
Мальчики, n = 2208		1932 (87,5%)	126 (5,7%)	140 (6,4%)	10 (0,5%)
Nd	1951 (88,4%)	1781 (80,7%)	86 (3,9%)	81 (3,7%)	3 (0,1%)
↑Nd	158 (7,2%)	101 (4,6%)	24 (1,1%)	31 (1,4%)	2 (0,1%)
АГd 1 ст.	91 (4,1%)	44 (2,0%)	16 (0,7%)	26 (1,2%)	5 (0,2%)
АГd 2 ст.	8 (0,4%)	6 (0,3%)	0	2 (0,1%)	0
Девочки, n = 2410		2099 (87,1%)	156 (6,5%)	134 (5,6%)	21 (0,9%)
Nd	2093 (86,8%)	1913 (79,4%)	110 (4,6%)	66 (2,7%)	4 (0,2%)
↑Nd	189 (7,8%)	124 (5,1%)	30 (1,2%)	32 (1,3%)	3 (0,1%)
АГd 1 ст.	119 (4,9%)	60 (2,5%)	16 (0,7%)	32 (1,3%)	11 (0,5%)
АГd 2 ст.	9 (0,4%)	2 (0,1%)	0	4 (0,2%)	3 (0,1%)

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; Ns — систолическое артериальное давление < 90-го перцентиля; ↑Ns — высокое нормальное систолическое артериальное давление; АГs 1-й ст. — систолическое артериальное давление, соответствующее 1-й степени артериальной гипертензии; АГs 2-й ст. — систолическое артериальное давление, соответствующее 2-й степени артериальной гипертензии; Nd — диастолическое артериальное давление < 90-го перцентиля; ↑Nd — высокое нормальное диастолическое артериальное давление; АГd 1-й ст. — диастолическое артериальное давление, соответствующее 1-й степени артериальной гипертензии; АГd 2-й ст. — диастолическое артериальное давление, соответствующее 2-й степени артериальной гипертензии.

Результаты

Распространенность повышенного САД (во всех возрастных группах суммарно) составила 12,7% (у мальчиков — 12,5%, у девочек — 12,9%). Распространенность повышенного ДАД — 12,4% (у мальчиков — 11,7%, у девочек — 13,1%). Распределение детей по грациям САД и ДАД в общей выборке, у мальчиков и у девочек представлено на рисунке 1.

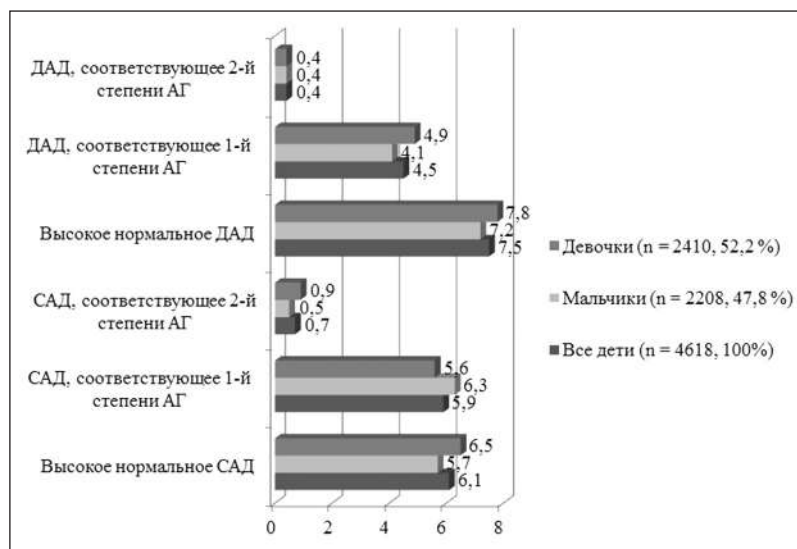
В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) [2], степень повышения АД диагностируется по уровню САД и/или ДАД, степень АГ устанавливается на основании более выраженного нарушения. Исходя из этих критериев, общая распространенность повышенного АД составила 20,0% (у мальчиков — 19,4%, у девочек — 20,6%). Распределение детей по грациям АГ представлено на рисунке 2. Распределение мальчиков и девочек в группах АГ не различалось ($\chi^2 = 4,00$; $p = 0,289$). Распределение детей по повышению САД и/или ДАД в общей выборке у мальчиков и у девочек представлено в таблице 2.

Анализ частотного распределения детей по повышению САД и/или ДАД выявил высокую степень соответствия между грациями повышения САД и ДАД ($\chi^2 = 713,00$ ($p < 0,0001$); $rs = 0,34$ ($p < 0,0001$)). При этом доля случаев с более высокими грациями САД больше как в общей выборке (9,4% по САД против 8,2% по ДАД), так и у мальчиков (9,4% по САД против 7,7% по ДАД), и у девочек (9,4% по САД против 8,6% по ДАД). Между мальчиками и девочками статистически значимого различия в преобладании более высоких граций САД не отмечено ($\chi^2 = 1,12$; $p = 0,291$).

В грациях АД и в абсолютных значениях АД и у мальчиков, и у девочек имеются положительные корреляции: у мальчиков между грациями САД и ДАД: $rs = 0,32$; $p < 0,001$, между показателями САД и ДАД: $rs = 0,58$; $p < 0,001$, $\chi^2 = 274,0$ ($p = 0$), $rs = 0,32$ ($p = 0$); у девочек между грациями САД и ДАД: $rs = 0,35$; $p < 0,001$, между показателями САД и ДАД: $rs = 0,62$; $p < 0,001$, $\chi^2 = 481,7$ ($p = 0$), $rs = 0,35$ ($p = 0$).

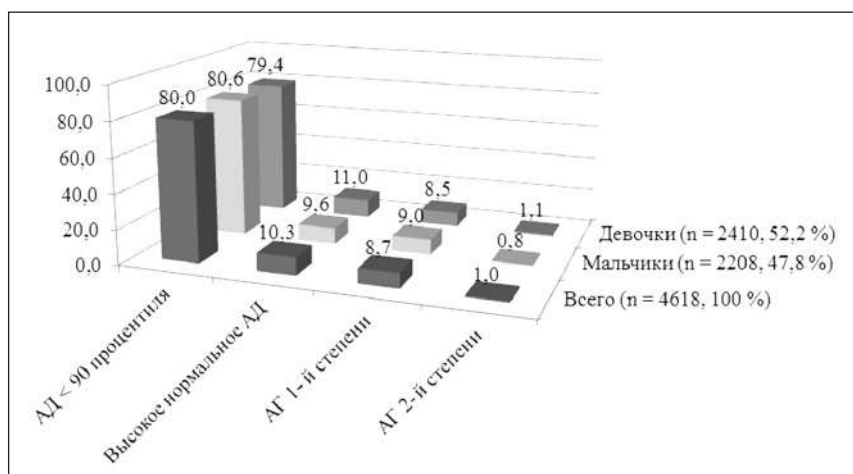
Анализ распределения детей в общей группе по центильным коридорам роста по группам АГ показал увеличение количества детей с большими значениями коридора роста у детей с большей степе-

Рисунок 1. Распределение детей по градациям систолического и диастолического артериального давления в общей выборке у мальчиков и у девочек (%)



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

Рисунок 2. Распределение детей по градациям артериальной гипертензии в общей выборке у мальчиков и у девочек (%)



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

нию АГ ($\chi^2 = 47,04$; $p = 0,001$; $rs = 0,07$; $p < 0,001$). Такая же закономерность была у мальчиков ($\chi^2 = 45,50$; $p = 0,002$; $rs = 0,10$; $p < 0,001$). У девочек различий в распределении групп АГ по центильным коридорам роста не отмечено ($\chi^2 = 18,03$; $p = 0,647$).

Результаты сравнительной характеристики показателей роста, АД с использованием факторного дисперсионного анализа (ANOVA) по полу и зависимость анализируемых показателей от пола и возраста детей показали, что различия между мальчиками и девочками статистически не значимы для ДАД (табл. 3).

Процентильное распределение по росту у детей разных возрастных групп не одинаково

и у мальчиков, и у девочек. В старших возрастных группах у мальчиков значимо более низкий процентильный коридор роста. У девочек значимой корреляции между коридорами роста и возрастом не отмечено.

Только у мальчиков наблюдается увеличение частоты выявления систолической АГ в старшем возрасте. Градации ДАД не коррелировали с возрастом детей (табл. 4).

Доля детей с более высокими градациями АД статистически значимо повышается с увеличением возраста детей ($\chi^2 = 51,1$; $p < 0,05$; $rs = 0,03$; $p < 0,05$). При раздельном анализе у мальчиков наблюдается такая же закономерность ($rs = 0,06$; $p < 0,01$), у де-

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОСТА,
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК**

Показатель	Мальчики (n = 2208)		Девочки (n = 2410)	
	M ± m	Me	M ± m	Me
Рост, см	158,10 ± 0,33	160,00	155,75 ± 0,25***	158,00
САД, мм рт. ст.	111,91 ± 0,27	112,00	110,06 ± 0,23***	110,00
ДАД, мм рт. ст.	67,56 ± 0,18	67,00	68,02 ± 0,17	67,00

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Уровни значимости при сравнении групп мальчиков и девочек, использован U-критерий Манна-Уитни.

Таблица 4

**ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЦЕНТИЛЬНЫХ КОРИДОРОВ РОСТА
И ГРАДАЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОТ ВОЗРАСТА ДЕТЕЙ**

Показатель	Все дети (n = 4618)		Мальчики (n = 2208)		Девочки (n = 2410)	
	χ^2	rs	χ^2	rs	χ^2	rs
Процентильный коридор роста по возрасту (1–8)	177,60 ***	–0,06 ***	138,80 ***	–0,10 ***	130,80 ***	–0,03
Градации САД (САД < 90-го процентиля, высокое нормальное САД, АГ 1-й или 2-й степени по САД)	69,68 ***	0,05 ***	47,16 *	0,10 ***	57,36 **	0,01
Градации ДАД (ДАД < 90-го процентиля, высокое нормальное ДАД, АГ 1-й или 2-й степени по ДАД)	36,39	0,02	22,82	–0,03	30,96	–0,01

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; χ^2 — хи-квадрат тест; rs — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

вочек статистически значимой связи между возрастом и градациями АД не определено: rs = 0,003 ($p > 0,05$). Число детей с высоким нормальным АД максимальна в возрасте 10–15 лет (табл. 5).

Анализ вклада более выраженного нарушения САД или ДАД в степень АГ по разнице градаций между САД и ДАД показал, что доля детей с большей градацией САД значимо повышается с увеличением возраста ($\chi^2 = 46,36$; $p = 0,001$; rs = 0,06; $p < 0,001$). До 12 лет доля детей с более высокой градацией ДАД выше (рис. 3). В 10-летнем возрасте нарушение данной закономерности, возможно, связано с недостаточным числом наблюдений (n = 11).

У мальчиков также доля детей с большей градацией САД значимо повышается с увеличением возраста ($\chi^2 = 34,92$, $p = 0,022$; rs = 0,10, $p < 0,001$). До 12 лет доля мальчиков с более высокой градацией ДАД выше (рис. 4).

У девочек распределение доли детей с большей градацией САД не одинаково в разном возрасте ($\chi^2 = 34,32$; $p = 0,026$; rs = 0,03; $p = 0,211$). До 12 лет

доля девочек с более высокой градацией ДАД также выше (рис. 5).

Обсуждение

В нашем исследовании представлены результаты анализа распространенности повышенного АД у детей школьного возраста Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов АКДО. При сравнении с данными других российских и международных исследований этого же временного промежутка мы получили сопоставимые данные. При этом можно отметить значительное снижение числа детей с повышенным АД по сравнению с данными исследования 1997 года, проведенного в Санкт-Петербурге, и других работ этих же годов из других регионов. Возможно, это связано как с истинным снижением распространенности АГ, так и с уточнением критериев диагностики АГ. Доля детей с высоким нормальным давлением, максимальная в 10–15 лет, в 16–17 лет уменьшается, одновременно увеличивается количество детей с АГ 1-й и 2-й степени, что отражает переход предгипертензии в АГ

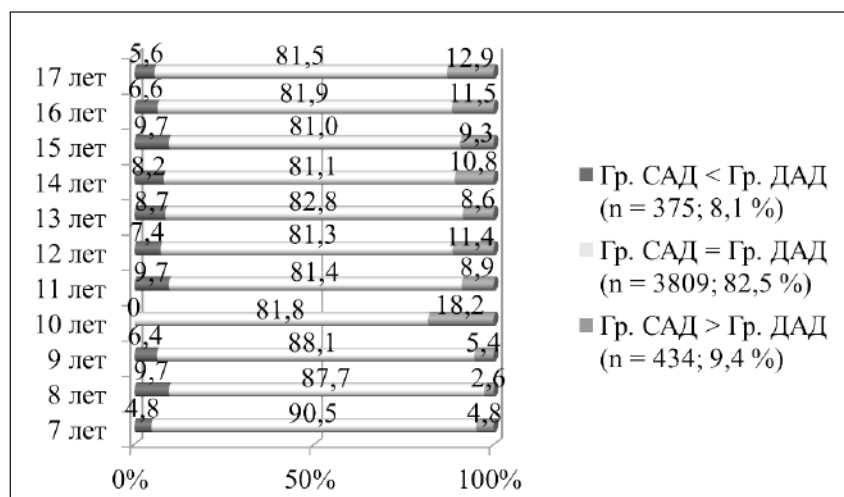
Таблица 5

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ
АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ**

Возраст, годы	Мальчики (n = 2208)				Девочки (n = 2410)			
	N	↑N	АГ 1-й ст.	АГ 2-й ст.	N	↑N	АГ 1-й ст.	АГ 2-й ст.
7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0	0	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0	0
8	167 (84,8%)	18 (9,1%)	12 (6,1%)	0	160 (86,5%)	15 (8,1%)	9 (4,9%)	1 (0,5%)
9	97 (88,2%)	5 (4,5%)	8 (7,3%)	0	80 (87,0%)	3 (3,3%)	8 (8,7%)	1 (1,1%)
10	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0	0	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0	0
11	179 (78,2%)	28 (12,2%)	22 (9,6%)	0	228 (76,8%)	37 (12,5%)	25 (8,4%)	7 (2,4%)
12	215 (84,3%)	23 (9,0%)	13 (5,1%)	4 (1,6%)	199 (72,9%)	44 (16,1%)	28 (10,%)	2 (0,7%)
13	375 (81,5%)	48 (10,4%)	35 (7,6%)	2 (0,4%)	354 (78,5%)	59 (13,1%)	34 (7,5%)	4 (0,9%)
14	362 (77,4%)	50 (10,7%)	50 (10,7%)	6 (1,3%)	414 (78,9%)	57 (10,9%)	49 (9,3%)	5 (1,0%)
15	81 (74,3%)	13 (11,9%)	13 (11,9%)	2 (1,8%)	102 (79,7%)	13 (10,2%)	12 (9,4%)	1 (0,8%)
16	212 (79,7%)	19 (7,1%)	33 (12,4%)	2 (0,8%)	238 (81,5%)	21 (7,2%)	29 (9,9%)	4 (1,4%)
17	82 (81,2%)	5 (5,0%)	12 (11,9%)	2 (2,0%)	121 (81,8%)	13 (8,8%)	12 (8,1%)	2 (1,4%)

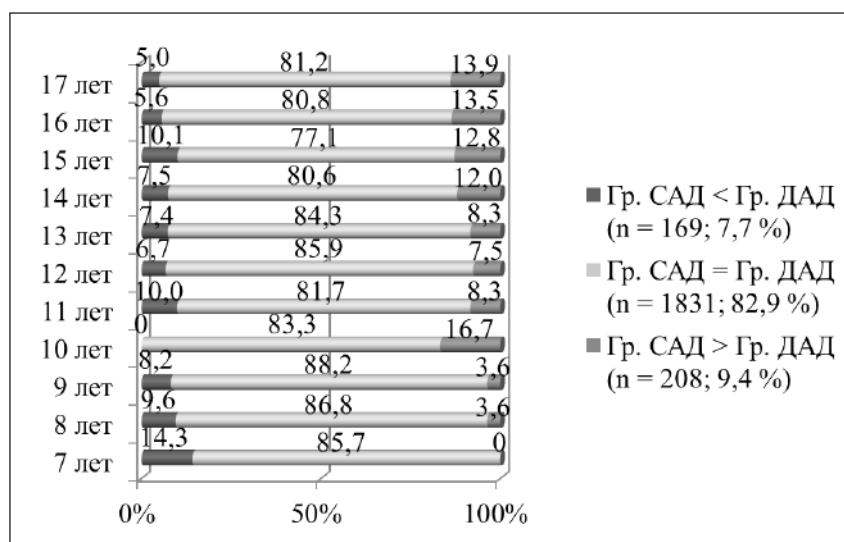
Примечание: АГ — артериальная гипертензия; N — артериальное давление < 90-го перцентиля; ↑N — высокое нормальное артериальное давление; АГ 1-й ст. — артериальное давление, соответствующее 1-й степени артериальной гипертензии; АГ 2-й ст. — артериальное давление, соответствующее 2-й степени артериальной гипертензии.

**Рисунок 3. Распределение разницы градаций систолического
и диастолического артериального давления по возрасту у всех детей
(%, n = 4618)**



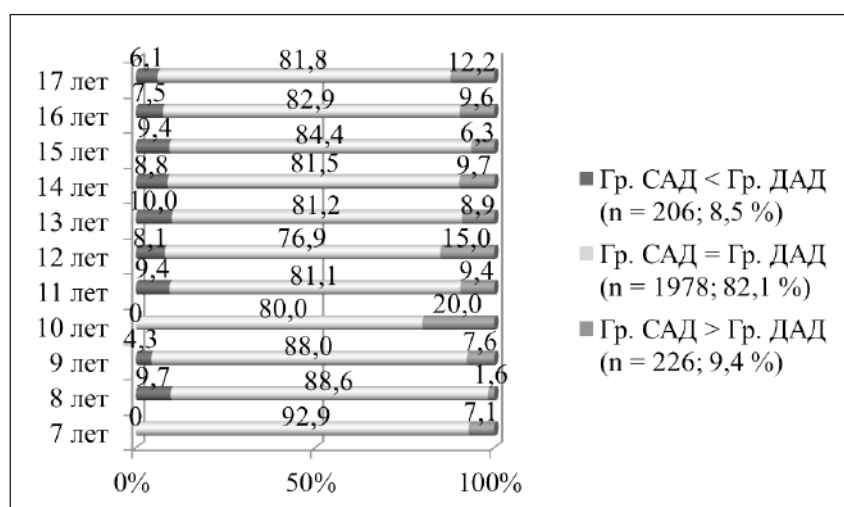
Примечание: Гр. — градации артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 4. Распределение разницы градаций систолического и диастолического артериального давления по возрасту у мальчиков (% , n = 2208)



Примечание: Гр. — градации артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 5. Распределение разницы градаций систолического и диастолического артериального давления по возрасту у девочек (% , n = 2410)



Примечание: Гр. — градации артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

у части подростков [21]. Увеличение доли детей с повышенным АД после 10 лет может быть связано с гемодинамической перестройкой растущего организма на фоне препубертатной и пубертатной гормональной перестройки.

Закономерное возрастание доли детей с АГ, систолической АГ и преобладанием градаций САД над ДАД в старших возрастных группах отмечено только у мальчиков. У девочек распределение по возрасту градаций АД было неравномерным, но и статистически значимого различия с мальчиками в преобладании более высоких градаций САД

мы не нашли, что согласуется с данными ряда авторов [22], хотя в других работах имеются сведения о преобладании АГ у девочек [21, 23] или мальчиков [16]. По-видимому, это связано с увеличением доли эссенциальной гипертензии в старших возрастных группах как у мальчиков, так и у девочек, что подтверждается в других исследованиях [17].

Более высокие градации ДАД у детей до 12 лет связаны с этиологической структурой повышенного АД у младших детей (вторичные гипертензии). Общепризнано, что изолированная диастолическая АГ связана с симптоматическими АГ. Распространен-

ность изолированной диастолической АГ составила 2,5%, в сочетании с повышенным САД — у 4,9%, при этом доля детей с диастолической АГ не зависела от возраста детей. Многоцентровое исследование [24] показало высокую распространенность повышенного ДАД у детей младше 6 лет с вторичной АГ по сравнению со школьниками. По данным обследования детей Ханты-Мансийского округа [17], структура симптоматических АГ представлена у детей 7–17 лет вазоренальными причинами (66,7%), эндокринными формами (26,7%), коарктацией аорты (6,6%). Распространенность АГ снижалась с 40% у детей 7–10 лет до 11,1% у детей 11–14 лет и 3% у подростков 15–17 лет. Показатели официальной статистики, учитывающей только эссенциальную гипертензию, значительно ниже, чем по данным углубленных обследований. Следует учитывать, что осциллометрический метод измерения АД менее точен для измерения ДАД, по сравнению с измерением САД. Для САД метод измерения АД значения не имеет [22].

Оценка истинной распространенности АГ связана со сложностями из-за так называемой гипертензии «белого халата». В разных исследованиях ее распространенность от 12,9 до 60%, в большинстве исследований — в диапазоне 36–45% [25]. Это состояние в 75% случаев переходит в постоянную форму АГ, связано с сердечно-сосудистыми рисками [26] и поражением органов-мишеней [27]. Еще одно состояние, требующее углубленного обследования, может искажать оценку истинной распространенности повышенного АД при скрининговых исследованиях — «замаскированная» АГ. Сообщается [28] о частоте «замаскированной» АГ у пациентов 6–25 лет в 11% случаев (19% мальчиков и 5% девочек). Это состояние осложняется поражением органов-мишеней у детей [29]. Высокое нормальное давление, или предгипертензия, также ассоциировано с кардиоваскулярными рисками [30], поражением органов-мишеней [31] и прогрессированием с развитием АГ во взрослой жизни [1].

Гиподиагностика АГ у детей отмечается как в отечественных, так и в зарубежных работах [19, 32–34]. Это может быть связано с большими временными затратами на определение уровня АД по центильным таблицам на амбулаторном приеме и отсутствием осведомленности о предыдущих результатах измерения АД. Простым и практичным инструментом оценки АД при скрининговых обследованиях является применение графиков или диаграмм. В 2016 году опубликованы графики распределения процентилей АД [35] на основании пороговых значений центилей АД «Четвертого доклада по диагностике, оценке и лечению вы-

ского кровяного давления у детей и подростков» американской рабочей группы [36]. Учитывая, что в российских Национальных рекомендациях центильные таблицы АД процитированы из этого доклада, данные графики применимы для скрининговых обследований детей. В последние годы возросло число публикаций из разных стран с референсными значениями АД в детской популяции [36–38]. В России также опубликованы работы, подтверждающие различия в уровне АД в зависимости от региона проживания, этнической группы [39]. Нужно отметить, что на сегодняшний день остаются актуальными разработка центильных таблиц АД для российских регионов и включение их в официальные национальные и региональные рекомендации по диагностике АГ.

Внедрение программ для автоматического определения процентилей физического развития и АД с алгоритмом диагностики АГ у детей в рабочий компьютер педиатра (там, где это возможно) могло бы внести значительный прогресс в раннюю диагностику и своевременное начало лечебных и профилактических мероприятий. Также необходимо шире применять метод домашнего мониторинга АД, который позволяет определять гипертензию «белого халата» и «замаскированную» АГ [40].

Ограничения этого исследования включают отсутствие анализа истории развития ребенка с подробной медицинской информацией, которая могла бы выделить детей с первичной и вторичной АГ, использование различного оборудования для измерения АД в поликлиниках и единственное измерение АД, малое число наблюдений детей 10-летнего возраста ($n = 11$). Заключение, касающиеся детей 10-летнего возраста, неприменимы к общей популяции и требуют дополнительного исследования. Однако, учитывая большое число детей, включенных в исследование, и цель исследования, мы не считаем, что эти вопросы оказали бы существенное влияние на наши основные выводы.

Выводы

У 20% детей школьного возраста (у мальчиков — 19,4%, у девочек — 20,6%) выявлено повышенное АД. Из числа этих детей у 10,3% — высокое нормальное АД, у 8,7% — АГ 1-й степени, у 1% — АГ 2-й степени. В структуре распределения детей по грациям АД между мальчиками и девочками различий не выявлено. При этом доля случаев с более высокими грациями САД больше как в общей выборке, так и у мальчиков и у девочек. Доля мальчиков с более высокими грациями АД статистически значимо возрастает с увеличением возраста детей. У девочек статистически значимой

связи между возрастом и грациями АД не определено. Только у мальчиков наблюдается увеличение частоты выявления систолической АГ в старшем возрасте. Градации ДАД не коррелировали с возрастом детей. Доля детей с высоким нормальным АД максимальна в возрасте 10–15 лет. До 12 лет доля детей с более высокой грацией ДАД выше.

Дети с повышенным АД формируют группу риска развития гипертонической болезни и связанных с ней хронических заболеваний в последующей жизни. Мониторинг АД и ранней АГ у детей является одной из лучших стратегий для профилактики хронических заболеваний взрослых. Учет трендов распространенности АГ у детей позволит оптимизировать медико-организационные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Благодарность / Gratitude

Благодарим всех участвующих должностных лиц и медицинских работников за содействие в сборе данных, научно-исследовательскую лабораторию математического моделирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за программное обеспечение ввода и обработки данных для нашего исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171–3180. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366
2. Александров А. А., Кисляк О. А., Леонтьева И. В., Розанов В. Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(4), прил.1:1–32. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leont'eva IV, Rozanov VB. Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension at children and adolescents. Russian references (second revision). Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(4), S1:1–32. In Russian].
3. Розанов В. Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006;5:27–41. [Rozanov VB. Prognostic value of blood pressure study in adolescence (22-year follow-up). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2006;5:27–41. In Russian].
4. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. *Clinical Science (London, England)*. 2010;119(4):151–161. doi:10.1042/CS20090544
5. Tony L, Areekal B, Surendran Nair AT, Ramachandran R, Philip RR, Rajasi RS et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescent school children in Thiruvananthapuram, Kerala, India. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2016;3(12):79–81. doi:http://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20164291
6. Kaelber DC, Liu W, Ross M, Localio AR, Leon JB, Pace WD et al. Diagnosis and medication treatment of pediatric hypertension: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20162195. doi:10.1542/peds.2016–2195
7. Shaziya S, Soumya M. A study on prevalence of pre-hypertension in relation to various obesity indicators in tenth standard healthy school children aged 14 to 16 years. *Int J Contemp Pediatrics*. 2016;3(1):35–40. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2349–3291.ijcp20151481
8. Naha NK, John M, Cherian VJ. Prevalence of hypertension and risk factors among school children in Kerala, India. *Int J Contemp Pediatrics*. 2016;3(3):931–938. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2349–3291.ijcp20162368
9. Степанова Т. В., Образцова Г. И., Глотов А. С., Иващенко Т. Э., Ковалев Ю. Р. Уровень артериального давления и полиморфизм ДНК у детей и подростков Санкт-Петербурга. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2007;2:129–137. [Stepanova TV, Obratsova GI, Glotov AS, Ivashchenko TE, Kovalev YR. The level of blood pressure and DNA polymorphism of children and adolescents in St-Petersburg. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina. = Vestnik of St Petersburg University. Series 11. Medicine. 2007;2:129–137. In Russian].
10. Образцова Г. И., Ковалев Ю. Р., Талалаева Е. И., Скобелева Н. А. Анализ факторов, влияющих на развитие и становление первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. Артериальная гипертензия. 1998;4(2):43–50. [Obratsova GI, Kovalev YR, Talalaeva EI, Skobeleva NA. The analysis of the factors influencing development and formation primary arterial at children and adolescents. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 1998;4(2):43–50. In Russian].
11. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007;116(13):1488–1496. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683243
12. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008. *Hypertension*. 2013;62(2):247–54. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00831
13. Яшин Д. А., Калева Н. Г., Калев О. Ф., Яшина Л. М. Распространенность артериальной гипертензии в организованных популяциях взрослых и детей по материалам многолетних исследований. Медицинская наука и образование Урала. 2011;3:21–26. [Yashin DA, Kaleva NG, Kaley OF, Yashina LM. Prevalence of arterial hypertension among adults and children during longitudinal surveys. Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala = Medical Science and Education of Ural. 2011;3:21–26. In Russian].
14. Абашин Н. Н., Фомина Н. А., Колесников С. И., Кулеш Д. В., Долгих В. В. Медико-социальные аспекты раннего выявления эссенциальной артериальной гипертензии у подростков. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2011;5(81):9–12. [Abashin NN, Fomina NA, Kolesnikov SI, Kulesh DV, Dolgikh VV. Medicosocial aspects of early detection of essential arterial hypertension in adolescents. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii meditsinskih nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Academy of Medical Sciences. 2011;5(81):9–12. In Russian].
15. Денисова Д. В., Завьялова Л. Г. Классические факторы риска ишемической болезни сердца у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды. Бюллетень СО РАМН. 2006;4(122):40–51. [Denisova DV, Zavjalova LG.

Cardiovascular risk factors among adolescents of Novosibirsk: prevalence and secular trends. Byulleten' SO RAMN = The Bulletin of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2006;4(122):40–51. In Russian].

16. Денисова Д. В., Никитин Ю. П., Щербак Л. В., Завьялова Л. Г. Распространенность, тренды и ассоциации артериальной гипертензии среди подростков (популяционные исследования в Новосибирске, 1989–2009). Атеросклероз. 2014;2:37–42. [Denisova DV, Nikitin YP, Shcherbakova LV, Zavyalova LG. Prevalence, trends and associations of arterial hypertension among adolescents (epidemiological study in Novosibirsk — 1989–2009). Ateroskleroz = Atherosclerosis. 2014;2:37–42. In Russian].

17. Сомова Т. М., Мещеряков В. В. Распространенность и структура артериальной гипертензии у детей и подростков в региональных условиях Ханты-Мансийского автономного округа — Югры [Электронный ресурс]. Медицина и образование в Сибири. 2012;5:28. [Somova TM, Meshcheryakov VV. Prevalence and structure of arterial hypertension at children and teenagers in regional conditions of KMAD — UGRA. Meditsina i Obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia. 2012;5:28. In Russian]. Available from: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=814

18. Самарина О. В., Ковтун О. П. Артериальная гипертензия у детей — частота встречаемости, факторы риска и поражение органов-мишеней. Системная интеграция в здравоохранении. 2012;2(16):38–44. [Samarina OV, Kovtun OP. Hypertension in children — frequency of occurrence, risk factors and target organ damage. Sistemnaya Integratsiya v Zdravookhraneni = System Integration in Health Care: Electronic Scientific Journal. 2012;2(16):38–44. In Russian].

19. Козлова Л. В., Жаркова Л. П., Сухорукова О. В., Гурьева Ю. Ю., Иголкина М. В. Артериальная гипертензия детского возраста: распространенность и оценка знаний врачей по диагностике в Смоленском регионе. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2007;86(4):135–138. [Kozlova LV, Zharkova LP, Sukhorukova OV, Guryeva YY, Igolkina MV. Pediatric arterial hypertension in Smolensk region: incidence and estimation pediatrician's skills about its diagnosis. Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo = PEDIATRIA. Journal n. a. G. N. Speransky. 2007;86(4):135–138. In Russian].

20. Стандарт СЭВ СТ СЭВ 543–77. Числа. Правила записи и округления. М.: Издательство стандартов, 1978. 6 с. [CMEA standard ST SEV 543–77. Numbers. Rules of record and rounding. M.: Izdatel'stvo standartov = Standards Publishing House; 1978. 6 p. In Russian].

21. Сомова Т. М., Мещеряков В. В. Эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии у детей и подростков города Сургута. Вестник СурГУ. Медицина. 2013;1(15):42–44. [Somova TM, Meshcheryakov VV. Epidemiological characteristics of arterial hypertension in children and adolescents of the city of Surgut. Vestnik SurGU. Meditsina = Vestnik of Surgut University. Medicine. 2013;1(15):42–44. In Russian].

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

23. Yuvaraj BY, Nagendra Gowda MR, Rajeev RH, Prashanth Kumar JH, Santhoah Ujjanappa, Shreyaa M. A study on hypertension in school children of Chitradurga district, Karnataka. Global J Med Res. 2014;14(1):6. Available from: https://globaljournals.org/GJMR_Volume14/1-A-Study-on-Hypertension-in-School.pdf

24. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. Hypertension. 2012;60(4):1047–1054. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197525

25. Jurko A Jr, Minarik M, Jurko T, Tonhajzerova I. White coat hypertension in pediatrics. Ital J Pediatrics. 2016;42:4. doi:10.1186/s13052-016-0213-3

26. Образцова Г. И., Полищук Т. В., Ковалев Ю. Р. Гипертензия «белого халата» у детей и подростков как предиктор стабильной артериальной гипертензии. Детская медицина Северо-Запада. 2010;1(1):60–65. [Obraztsova GI, Polischuk TV, Kovalev YR. Hypertension of “a white coat” hypertension at children and teenagers as the predecessor of a stable arterial hypertension. Detskaya meditsina Severo-Zapada = Pediatrics in the Northwest. 2010;1(1):60–65. In Russian].

27. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. J Pediatrics. 2007;150(5):491–497. doi:10.1016/j.jpeds.2007.01.033

28. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. Pediatric Nephrol. 2004;19(6):651–654. doi:10.1007/s00467-004-1459-3

29. Conkar S, Mir S, Sözeri B, Yıldız Ü, Bulut İK, Bozova S et al. Masked hypertension in children and its relationship with target organ damage. J Clin Exp Invest. 2015;6(2):102–109. doi:10.5799/ahinjs.01.2015.02.0498

30. Haas G-M, Bertsch T, Schwandt P. Prehypertension and cardiovascular risk factors in children and adolescents participating in the community-based prevention education program family Heart Study. Int J Prevent Med. 2014;5(Suppl 1):50–56. PMID: PMC3990916.

31. Urbina EM, Houry PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. J Clin Hypertens (Greenwich, Conn.). 2011;13(5):332–342. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00471.x

32. Емелина А. А., Каргина Н. С., Печкуров Д. В., Просвиоров Е. Ю., Порецкова Г. Ю. Осведомленность педиатров в вопросах артериальной гипертензии подросткового периода и ее выявляемость. Практическая медицина. 2012;7(62):118–120. [Emelina AA, Kargina NS, Pechkurov DV, Prosviror EU, Poretskova GU. Pediatricians awareness in matters of arterial hypertension adolescence period and its detectability. Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine. 2012;7(62):118–120. In Russian].

33. Долгих В. В., Кулеш Д. В., Фомина Н. А., Погодина А. В., Мандзяк Т. В., Зурбанова Л. В. Результаты экспертной оценки раннего выявления эссенциальной артериальной гипертензии у подростков в условиях детской поликлиники. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011;1(77) ч. 1:55–57. [Dolgikh VV, Kulesh DV, Fomina NA, Pogodina AV, Mandzyak TV, Zurbanova LV. The results of the peer review of early detection of essential arterial hypertension in teenagers in the conditions of children's polyclinic. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2011;1(77):55–57. In Russian].

34. Riley M, Dobson M, Sen A, Green L. Recognizing elevated blood pressure in children and adolescents: how are we doing? J Family Practice. 2013;62(6):294–299.

35. Banker A, Bell C, Gupta-Malhotra M, Samuels J. Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children. BMC Pediatrics. 2016;16:98. doi:10.1186/s12887-016-0633-7

36. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR et al. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(2III):555–576. doi:10.1542/peds.114.2.S2.555

37. Barba G, Buck C, Bammann K, Hadjigeorgiou C, Hebestreit A, Mårild S et al. IDEFICS consortium. Blood pressure

reference values for European non-overweight school children: the IDEFICS study. *Int J Obes (London)*. 2014;38(Suppl2):48–56. doi:10.1038/ijo.2014.135

38. Kułaga Z, Litwin M, Grajda A, Kułaga K, Gurskowska B, Gózdź M et al. OLAF Study Group. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normal-weight school-aged children and adolescents. *J Hypertens*. 2012;30(10):1942–1954. doi:10.1097/HJH.0b013e328356abad

39. Вологодина И. О., Долгих В. В., Баирова Т. А., Бимбаев А. Б. Сравнительная характеристика региональных особенностей среднего значения систолического и диастолического артериального давления в возрастном и этнополовом аспекте. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013;4(92):13–17. [Vologdina IO, Dolgikh VV, Bairova TA, Bimbayev AB. Comparative characteristics of regional features of average values of systolic and diastolic blood pressure in age and ethnosexual aspect. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013;4(92):13–17. In Russian].

40. Furusawa ÉA, Filho UD, Junior DM, Koch VH. Home and ambulatory blood pressure to identify white coat and masked hypertension in the pediatric patient. *Am J Hypertens*. 2011;24(8):893–7. doi:10.1038/ajh.2011.72

Информация об авторах

Куприенко Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Смирнова Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Natalia B. Kuprienko, MD, PhD, Associate Professor, Pediatrics Department, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pathology of Children's Age, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Pediatrics Department, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Senior Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pathology of Children's Age, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-008.9:616.12-008.331.1-085

Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии

А. А. Хадарцев, А. В. Логаткина,**И. В. Терехов, С. С. Бондарь**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет», Тула, Россия

Контактная информация:

Терехов Игорь Владимирович,
ФГБОУ ВО ТулГУ,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула,
Россия, 300012.
E-mail: trft@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
14.06.17 и принята к печати 19.07.17.*

Резюме

Актуальность. Являясь фоном для таких заболеваний, как инфаркт миокарда и церебральный инсульт, артериальная гипертензия (АГ), протекающая на фоне метаболического синдрома, является важным модифицируемым фактором риска, управление которым представляет актуальную задачу современной профилактической медицины. Возможным решением данной задачи может являться модуляция биохимической активности иммунокомпетентных клеток, играющих важную роль в прогрессировании атеросклероза и поддержании воспалительной реакции сосудистой стенки. Одним из факторов, оказывающих регулирующее воздействие на молекулярные процессы в клетках, в том числе определяющих активность сигнальных путей и чувствительность клеток к провоспалительным сигналам, является низкоинтенсивное электромагнитное излучение частотой 1 ГГц. Учитывая важность проблемы повышения эффективности коррекции дислипотеинемии, инсулинорезистентности и субклинического воспалительного процесса сосудистой стенки у таких больных, **целью** настоящего **исследования** являлось изучение возможности использования в комплексном лечении больных АГ низкоинтенсивной микроволновой терапии для коррекции биохимических показателей метаболического синдрома. **Материалы и методы.** В ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования обследовано 60 пациентов обоего пола с АГ в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших в клинику на плановое лечение. Пациенты группы сравнения ($n = 30$) получали медикаментозное лечение согласно клиническим рекомендациям, пациенты основной группы ($n = 30$) дополнительно к медикаментозному лечению получали физиотерапию микроволновым излучением частотой 1 ГГц аппаратом «Акватон». Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. В ходе исследования в сыворотке крови обследуемых лиц методом иммуноферментного анализа определяли уровень инсулина, глюкогона, апоА1 и апоВ100. Оценка выраженности воспалительной реакции проводилась посредством определения С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. **Результаты.** У пациентов с АГ, в сравнении с практически здоровыми лицами, отмечалось повышение уровня инсулина на 23,0 % ($p = 0,051$), апоВ100 на 35,1 % ($p = 0,001$), СРБ на 43,4 % ($p = 0,05$), сопровождавшееся снижением уровня глюкогона

на 5,0 % ($p = 0,8$) и апоА1 на 32,8 % ($p = 0,000002$). Проведенный анализ показал, что в группе больных, получавших медикаментозную терапию, имело место повышение уровня глюкагона в среднем на 2,2 % ($p = 0,018$), апоА1 на 0,96 % ($p = 0,063$), инсулина на 3,5 % ($p = 0,11$) при снижении уровня апоВ100 в среднем на 2,7 % ($p = 0,083$) и СРБ на 2,4 % ($p = 0,18$). У пациентов, дополнительно получавших низкоинтенсивную микроволновую терапию, уровень глюкагона в сыворотке крови повышался в среднем на 1,3 % ($p = 0,028$), апоА1 на 11,1 % ($p = 0,028$), при снижении концентрации инсулина в плазме на 5,1 % ($p = 0,06$), апоВ100 на 5,4 % ($p = 0,015$) и СРБ на 5,3 % ($p = 0,05$). Значимого влияния микроволн на показатели центральной гемодинамики выявлено не было. **Выводы.** У пациентов, получавших низкоинтенсивную микроволновую терапию, отмечено более выраженное повышение уровня апоА1, а также снижение уровня инсулина, апоВ100 и СРБ. Показатель числа больных, которых необходимо лечить, для достижения запланированного эффекта лечения в случае применения микроволновой терапии в отношении динамики апоА1 составило 2,0, инсулина — 3,7, апоВ100—5,5, СРБ — 5,8. Таким образом, у больных АГ, сочетающейся с метаболическим синдромом, микроволновая терапия оказывает благоприятное воздействие на метаболические процессы, не влияя на показатели центральной гемодинамики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, аполипопротеин А1, микроволны, С-реактивный белок

Для цитирования: Хадартцев А. А., Логаткина А. В., Терехов И. В., Бондарь С. С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):206–216. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216

Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy

A. Khadartcev, A. V. Logatkina,
I. V. Terekhov, S. S. Bondar
Tula State University, Tula, Russia

Corresponding author:
Igor V. Terekhov,
Tula State University,
92 Lenin avenue, Tula, 300012 Russia.
E-mail: trft@mail.ru

Received 14 June 2017;
accepted 19 July 2017.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) associated with metabolic syndrome is an important issue of preventive medicine. The modulation of biochemical activity of immune cells might be a solution, as immune cells play crucial role in atherosclerosis progression and vascular inflammation. Among factors regulating molecular processes, e. g. activity of signaling pathways and cell proinflammatory sensitivity, low-intensity microwave (1 GHz) therapy attracts attention. **The purpose of this study** was the assessment of the low-intensity microwave therapy in the management of hypertensive patients in order to influence the biochemical components of metabolic syndrome. **Design and methods.** In a randomized double-blinded controlled study, we included 60 patients with hypertension (HTN) aged 45–55 years old. The patients of the comparison group ($n = 30$) received medication therapy according to the current guidelines, while patients from the study group ($n = 30$) additionally underwent physiotherapy with the use of microwave therapy (frequency 1 GHz, device “Aquatон”). Control group included 15 otherwise healthy subjects. Serum insulin, glucagon, apoA1 and apoB100 were measured by immuneenzyme assay. High-sensitive C-reactive protein (hsCRP) was assessed to evaluate the inflammatory response. **Results.**

HTN patients compared to the healthy group demonstrated higher levels of insulin by 23,0% ($p = 0,051$), apoB100 by 35,1% ($p = 0,001$), hsCRP by 43,4% ($p = 0,05$), and lower levels of glucagon by 5,0% ($p = 0,8$) and apoA1 by 32,8% ($p = 0,000002$). Patients of the comparison group who received only medication therapy showed an increase in glucagon level by 2,2% ($p = 0,018$), apoA1 by 0,96% ($p = 0,063$), insulin by 3,5% ($p = 0,11$) with the decrease in apoB100 by 2,7% ($p = 0,083$) and hCRP by 2,4% ($p = 0,18$). Those who additionally underwent the low-intensity microwave therapy showed an increase in glucagon by 1,3% ($p = 0,028$), apoA1 by 11,1% ($p = 0,028$), while insulin level decreased by 5,1% ($p = 0,06$), apoB100 by 5,4% ($p = 0,015$) and hsCRP by 5,3% ($p = 0,05$). There was no significant impact of microwave therapy on the central hemodynamics. **Conclusions.** The patients who received low-intensity microwave therapy demonstrate higher apoA1 level and lower levels of insulin, apoB100 and hsCRP. The number of patients to be treated for the planned effect achievement was the following: for the change in the levels of apoA1 — 2,0 patients, change in insulin level — 3,7, change in apoB100 level — 5,5, change in hsCRP — 5,8. Therefore, low-intensity microwave therapy positively affects metabolism in HTN patients without significant impact in central hemodynamics.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, apolipoprotein A1, microwave therapy, C-reactive protein

For citation: Khadartcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy. *Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya*. 2018;24(2):206–216. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216

Введение

Актуальность артериальной гипертензии (АГ) как медико-социальной проблемы определяется высокой распространенностью заболевания, прогрессирующим течением, а также существенным повышением риска развития инфаркта миокарда и церебрального инсульта у таких больных [1].

Кроме того, зачастую АГ протекает на фоне метаболических расстройств, основными проявлениями которых являются гиперхолестеринемия, повышенный уровень инсулина и глюкозы в крови, приводящих к нарушениям клеточного метаболизма с развитием атеросклероза и других патологических состояний [1, 2]. При этом повышенный уровень инсулина, обладая проатерогенным действием, за счет поддержания активности иммунокомпетентных клеток, в том числе макрофагов, способствует прогрессированию атеросклероза и развитию его осложнений [3–5]. В результате развивающихся изменений в сосудистой стенке ускоряются отложение холестерина и разрастание соединительной ткани, что сопровождается патологическими изменениями, приводящими к гемодинамическим нарушениям. Вместе с тем в обмене холестерина и липопротеинов, в качестве антиатерогенных факторов, важную роль играют аполипопротеины (апо), в частности апоА и апоЕ [1, 2]. Так, аполипопротеины А (в том числе апоА1), входящие в состав липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обеспечивают транспорт холестерина из сосудов в печень, замедляя тем самым развитие атеросклероза. Выступая в качестве кофактора лецитинхолестеринацетилтрансферазы, эстерифицирующей холестерин, апоА также способствуют экскреции холестерина с желчью. Напротив, аполипопротеины В (апоВ100) усиливают отложение холестерина

в сосудистой стенке, способствуя прогрессированию атеросклероза [2, 6, 7].

Показано, что инфекционно-воспалительные заболевания, в частности, вызываемые *S. pneumoniae* и *H. pylori*, также могут запускать и поддерживать активность процессов, лежащих в основе атеросклероза, действуя синергично с такими факторами риска, как АГ и дислипидемия [8]. Прогрессированию воспалительного процесса сосудистой стенки способствуют окисленные формы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обладающие активирующим влиянием на иммунокомпетентные клетки, в первую очередь макрофаги [2, 4]. Учитывая многофакторный патогенез атеросклероза и метаболических нарушений у таких больных, очевидно, что подходы к терапии таких больных должны включать системное воздействие на клетки с целью нормализации внутриклеточной активности сигнальных путей и механизмов реализации генетической информации, включая регуляцию транскрипции генов, оптимизирующих метаболическую активность [9, 10]. При этом для успешной коррекции патологических отклонений и профилактики осложнений необходимо одновременное достижение нескольких целей — снижение уровня апоВ100, активности воспаления, а также повышение уровня апоА и нормализация углеводного обмена, включая коррекцию уровня инсулина в крови [2, 6, 11].

Одним из таких факторов, оказывающих модулирующее влияние на внутриклеточную активность и процессы сигнальной трансдукции, является низкоинтенсивное микроволновое излучение частотой 1 ГГц [12]. В связи с тем, что данный фактор обладает выраженным влиянием на биохимические процессы в клетках, в том числе на активность JAK/STAT и MAPK/SAPK-сигнальных путей, ока-

зывая модулирующее действие на чувствительность и реактивность клеток к разнообразным митогенам химической и физической природы, проявляющееся снижением провоспалительной активации иммунокомпетентных клеток, его использование может оказаться полезным при коррекции субклинического воспаления сосудистой стенки, нормализации продукции иммунокомпетентными клетками цитокинов и факторов роста, а также с целью повышения антиоксидантной защиты [13, 14].

На основании вышеизложенного **целью исследования** являлось изучение возможности использования низкоинтенсивной микроволновой терапии в комплексном лечении больных АГ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты, поступившие в терапевтическое отделение кафедры-клиники терапии Саратовского военно-медицинского института в период 2008–2009 годов. В ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования обследовано 60 пациентов обоего пола с метаболическим синдромом в сочетании с эссенциальной АГ I–II стадии со средним и высоким сердечно-сосудистым риском, поступивших в клинику на плановое лечение. Средний возраст обследованных составил 47,5 года (45–55 лет). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц без проявлений метаболического синдрома и АГ, средний возраст которых составил 48,5 года (46–55 лет).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Саратовского военно-медицинского института. Перед включением в исследование у каждого участника было получено информированное согласие. При поступлении пациентов в отделение осуществлялась рандомизация с использованием генератора случайных чисел с формированием двух групп с общим числом участников по 30 человек в каждой (группа сравнения и основная группа).

Пациенты основной группы и группы сравнения в течение всего периода нахождения в клинике (среднее пребывание $13,0 \pm 2,0$ суток) получали антигипертензивную терапию (лизиноприл, 10 мг, однократно утром), диуретики (индапамид-ретард, 1,5 мг однократно утром), аторвастатин (10 мг, однократно утром), ацетилсалициловую кислоту (100 мг, однократно ежедневно). Пациенты основной группы дополнительно к медикаментозному лечению с первых суток получали физиотерапию микроволновым излучением частотой 1 ГГц продолжительностью 40 минут на область грудины [12, 13]. При проведении физиотерапии использовался

серийно выпускаемый аппарат низкоинтенсивной микроволновой терапии «Акватон-02» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10939). Выбор области воздействия микроволн определялся удобством установки облучателя аппарата при проведении сеансов физиотерапии в положении пациента лежа на спине.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 45–55 лет, информированное согласие на участие в исследовании, окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, АГ (артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст.), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л), отсутствие в течение предшествующих 3 месяцев госпитализации, острых бактериальных и вирусных инфекций. Критериями исключения из исследования являлись обострения воспалительных заболеваний внутренних органов, декомпенсация углеводного обмена, отказ от участия в исследовании.

В ходе исследования в сыворотке крови обследуемых лиц методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию инсулина, глюкогона, апоA1 и апоB100. Оценка выраженности воспалительной реакции проводилась посредством исследования С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. ИФА проводился на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия) в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов. Забор крови для исследования проводили из локтевой вены, натощак, в утренние часы (с 7:00 до 7:40).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Данные исследования представляли в виде среднего значения, 25-го и 75-го перцентилей и медианы (Me) выборки. Сравнение средних значений в несвязанных выборках производили с помощью U-критерия Манна–Уитни, в связанных — с помощью T-критерия Вилкоксона. Исследование взаимосвязей изучаемых факторов проводили методом линейного корреляционного анализа.

Частотой исходов (%) в группах считалась частота достижения указанного эффекта в конце наблюдения (соответствовало частному от деления числа пациентов с достигнутым исходом и общего числа пациентов в группе $\times 100$). Относительный риск рассчитывался как частное от деления частот исходов в группе сравнения и основной группе. Показатель снижения относительного риска рассчитывался по формуле: снижение относительного риска = $1 - \text{относительный риск}$. Снижение абсолютного риска оценивалось как разность частот

исходов в основной группе и группе сравнения. Число больных, которым необходимо провести лечение для достижения установленного эффекта, рассчитывалось по формуле: $1 / \text{снижение абсолютного риска}$ [19].

Эффективность лечения оценивалась по динамике исследованных лабораторных показателей. При этом эффект лечения считался достигнутым при повышении уровня апоА на 5 % и более, соотношения апоА / апоВ100 на 10 % и более, снижении уровня апоВ100, инсулина, СРБ на 5 % и выше.

Результаты исследования

Концентрация глюкозагона в группе контроля составила $48,75$ ($36,37$; $40,05$; $67,81$) $\mu\text{г/мл}$, инсулина — $2,742$ ($1,599$; $2,594$; $3,891$) $\mu\text{МЕ/мл}$, апоА1 — $1,354$ ($1,132$; $1,404$; $1,574$) $\mu\text{кг/мл}$, апоВ100 — $0,947$ ($0,684$; $1,032$; $1,116$) $\mu\text{кг/мл}$ (соотношение апоА / апоВ100— $1,43$ ед.), СРБ — $2,624$ ($2,034$; $2,666$; $3,025$) мг/мл . Уровень АД в группе контроля составил $122,5 \pm 5,0$ и $80 \pm 2,5$ мм рт. ст.

У обследованных больных АГ отмечалось повышение концентрации инсулина в плазме на $23,0\%$ ($U = 369,0$; $p = 0,051$), сопровождавшееся снижением уровня глюкозагона на $5,0\%$ ($U = 510,0$; $p = 0,8$), апоА1 на $32,8\%$ ($U = 145,0$; $p = 0,000002$), на фоне повышения концентрации в сыворотке апоВ100 на $35,1\%$ ($U = 260,5$;

$p = 0,001$), а СРБ на $43,4\%$ ($U = 363,0$; $p = 0,05$). Средние значения АД в основной группе составили $155,0 \pm 7,5$ и $95 \pm 5,0$ мм рт. ст. Выявленные различия с группой контроля носили статистически значимый характер ($U = 344,0$; $p = 0,043$).

Таким образом, у пациентов с АГ снижение уровня апоА1 ассоциировано с субклиническим воспалительным процессом, протекающим на фоне метаболического синдрома, проявлениями которого являются повышенный уровень инсулина и апоВ100.

Корреляции уровней исследованных факторов в группе контроля представлены в таблице 1.

Результаты корреляционного анализа исследованных факторов у практически здоровых лиц указывают на то, что уровень инсулина и глюкозагона в целом характеризуется противоположными взаимосвязями с уровнем аполипопротеинов. При этом концентрация глюкозагона отличается умеренной отрицательной корреляцией с уровнем апоА1 и положительной — с апоВ100, а инсулина — слабой положительной взаимосвязью с уровнем апоА1 и сильной отрицательной — с апоВ100. На этом фоне для уровней инсулина и глюкозагона у практически здоровых лиц характерна умеренная отрицательная корреляция. Проведенный анализ также показал умеренную отрицательную связь между концентрациями апоА1 и СРБ и сильную отрица-

Таблица 1

КОРРЕЛЯЦИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

	Глюкозагон	Инсулин	АпоА1	АпоВ100	СРБ
Глюкозагон		-0,45	-0,54	0,58	0,56
АпоА1	-0,54	0,28		0,01	-0,53
АпоВ100	0,58	-0,77	0,01		0,68
Инсулин	-0,45		0,28	-0,77	-0,94
СРБ	0,56	-0,94	-0,53	0,68	

Примечание: АпоА1 — аполипопротеин А1; апоВ100 — аполипопротеин В100; СРБ — С-реактивный белок; жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 2

КОРРЕЛЯЦИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ

	Глюкозагон	Инсулин	АпоА1	АпоВ100	СРБ
Глюкозагон		-0,31	0,11	-0,05	0,07
Инсулин	-0,31		-0,5	0,63	0,37
АпоА1	0,11	-0,5		-0,86	-0,42
АпоВ100	-0,05	0,63	-0,86		0,52
СРБ	0,07	0,37	-0,42	0,52	

Примечание: АпоА1 — аполипопротеин А1; апоВ100 — аполипопротеин В100; СРБ — С-реактивный белок; жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель	ОР			COP, %	CAP	Число больных, которых необходимо лечить (95 % ДИ)
	ОР	–95 ДИ	+95 ДИ			
АпоА1, мкг/мл	0,31	0,15	0,63	68,9	0,49	2,0 (1,5–4,0)
АпоВ100, мкг/мл	0,78	0,34	0,97	21,9	0,18	5,5 (3,3–7,7)
АпоА1/АпоВ100, ед.	0,54	0,23	0,92	56,0	0,38	2,6 (2,0–4,5)
Инсулин, мкМЕ/мл	0,78	0,31	1,15	22,0	0,27	3,7 (2,5–5,5)
СРБ, мг/мл	0,78	0,35	0,98	22,0	0,17	5,8 (3,5–7,5)

Примечание: АпоА1 — аполипопротеин А1; апоВ100 — аполипопротеин В100; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; COP — снижение относительного риска; CAP — снижение абсолютного риска; СРБ — С-реактивный белок.

тельную — между уровнями инсулина и СРБ. При этом взаимосвязь уровня глюкагона и апоВ100, как и глюкагона с СРБ, отличалась умеренной силой и положительным характером.

Таким образом, у практически здоровых лиц повышение продукции инсулина ассоциировано со снижением уровня апоВ100 и СРБ, а глюкагона — напротив со снижением продукции апоА1 и повышением уровня апоВ100, что отражает стимулирующее влияние глюкагона на переход холестерина из печени в периферические ткани.

Корреляции исследованных показателей в основной группе представлены в таблице 2.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ уровень инсулина умеренно коррелировал с уровнем апоА1, при этом связь носила отрицательный характер, в то время как положительная связь была выявлена между уровнем инсулина и концентрацией апоВ100. При этом отрицательная умеренная взаимосвязь установлена между концентрацией СРБ и уровнем апоА1 и положительная — с уровнем апоВ100.

Обращает на себя внимание, что у обследованных больных отмечается сильная отрицательная связь уровня апоА1 и апоВ100, не проявлявшаяся у практически здоровых лиц. Кроме того, у пациентов с АГ отмечается формирование сильной положительной взаимосвязи уровня инсулина и апоВ100, а также появление положительной корреляции концентрации инсулина и уровня СРБ. Выявленные особенности, очевидно, являются следствием формирующейся у таких больных инсулинорезистентности, стимулирующей воспалительную реакцию.

Проведенный анализ динамики исследованных показателей на фоне лечения показал, что у пациентов с АГ, получавших медикаментозную терапию, имело место повышение уровня глюкагона в среднем на 2,2 % ($T = 0,0$; $p = 0,018$), апоА1 на 0,96 % ($T = 3,0$; $p = 0,063$), инсулина на 3,5 % ($T = 13,0$;

$p = 0,11$). На этом фоне отмечалось снижение уровня апоВ100 в среднем на 2,7 % ($T = 10,5$; $p = 0,083$) и СРБ на 2,4 % ($T = 6,0$; $p = 0,18$). На фоне проводимого лечения у обследованных больных средний уровень АД составил $137,5 \pm 5,0$ и $87,5 \pm 2,5$ мм рт. ст.

У пациентов, получавших дополнительно к основному лечению низкоинтенсивную микроволновую терапию, уровень глюкагона в сыворотке крови повышался в среднем на 1,3 % ($T = 1,0$; $p = 0,028$) и апоА1 на 11,1 % ($T = 1,0$; $p = 0,028$). При этом уровень инсулина снижался в среднем на 5,1 % ($T = 32,5$; $p = 0,06$), апоВ100 на 5,4 % ($T = 17,0$; $p = 0,015$), а СРБ на 5,3 % ($T = 3,0$; $p = 0,05$). На этом фоне средний уровень АД у обследованных составил $133,5 \pm 5,0$ и $85,5 \pm 2,5$ мм рт. ст., статистически значимо не различаясь с показателями в группе, не получавшей микроволновую терапию.

Показатели эффективности комплексного лечения представлены в таблице 3.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение микроволновой терапии при лечении пациентов с АГ способствует в первую очередь повышению сывороточной концентрации апоА1, с тенденцией к нормализации соотношения апоА1/апоВ100, а также снижению содержания в крови инсулина. Менее выраженно микроволны влияют на уровень апоВ100 и концентрацию СРБ. Анализ результатов исследования не выявил значимых различий показателей центральной гемодинамики в подгруппах основной группы ($U = 22,0$; $p = 0,29$). При этом в обеих подгруппах был достигнут целевой уровень АД.

Результаты оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных АГ, сочетающейся с метаболическим синдромом, свидетельствуют о том, что достижение целевых показателей при использовании комплексного подхода с добавлением к лечению низкоинтенсивной

микроволновой терапии, в частности, повышение уровня в сыворотке крови апоА1, достигается в среднем у каждого второго пациента, снижение уровня СРБ — у каждого шестого пролеченного. Результаты анализа также свидетельствуют о том, что положительная динамика соотношения апоА1/апоВ100 достигается в среднем у каждого третьего пациента, что в целом характеризует микроволновую терапию как достаточно эффективный метод, который может быть применен для повышения эффективности основного курса медикаментозной терапии у данной категории больных.

Следует также отметить, что в группе пациентов, не получавших микроволновую терапию, к окончанию курса лечения статистически значимой динамики исследованных показателей отмечено не было. Таким образом, учитывая результаты оценки динамики инсулина у обследованных больных, можно говорить о том, что низкоинтенсивная микроволновая терапия в целом оказывает благоприятное влияние на проявления метаболического синдрома, способствуя снижению активности субклинического воспалительного процесса сосудистой стенки.

Обсуждение

Риск развития разнообразных патологических состояний, связанных с повышенным АД, существенно повышается при наличии нарушений метаболизма жиров и глюкозы, в частности, при развитии дислипотеинемии и сахарного диабета. В этих условиях повышенное АД способствует ускоренному прогрессированию атеросклероза, нефропатии, микроангиопатий и тому подобных состояний.

Нарушение баланса аполипопротеинов, с повышением уровня ЛПНП и снижением ЛПВП, а также появление окисленных форм ЛПНП, холестерина и жирных кислот способствует ускоренному отложению холестерина в сосудистой стенке с поддержанием активности внутрисосудистого воспаления за счет активации макрофагов и нейтрофилов. Отложение холестерина в сосудистой стенке с последующим сужением просвета сосуда, воспалением и тромбозом в конечном итоге приводит к развитию стенокардии и инфаркту миокарда, являясь одной из основных причин инвалидизации таких больных [1, 2, 20].

В процессах, приводящих к атеросклерозу, важную роль играют макрофаги и нейтрофилы, проникающие трансэндотелиально в сосудистую стенку, чему способствует экспрессия на поверхности эндотелия молекул адгезии, в том числе, VCAM и E-селектина. Активация макрофагов,

участвующих в процессах метаболизма ЛПНП в ответ на цитокиновые стимулы, определяется активностью JAK/STAT-сигнального пути с преимущественным вовлечением в этот процесс рецепторной протеинкиназы JAK3 и факторов транскрипции STAT3 и STAT6 [2]. Упомянутый сигнальный путь регулирует функциональную активность иммунокомпетентных клеток в ответ на цитокины, продуцируемые как иммунными, так и неиммунными клетками, в частности, активированными фибробластами, эндотелиоцитами и миоцитами. При этом баланс и характер цитокинового окружения моноцитов определяет формирование одного из нескольких известных фенотипов макрофагов, в том числе провоспалительного — М1 и противовоспалительного — М2. Так, интерлейкин 4 (ИЛ-4) и трансформирующий фактор роста β (TGF β) способствуют формированию противовоспалительного фенотипа, отличающегося минимальной продукцией активных форм кислорода, высокой фагоцитарной активностью, секрецией ферментов ремоделирования соединительной ткани (матриксных металлопротеиназ), тогда как макрофаги фенотипа М1 развиваются под влиянием ФНО α , отличаясь выраженной продукцией провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , активных форм кислорода и цитотоксических факторов, принимают активное участие в реализации ответа острой фазы [20, 21]. Кроме этого, активация иммунокомпетентных клеток осуществляется за счет митоген-активируемого/стресс-активируемого сигнального пути, терминальными регуляторами которого являются протеинкиназы p38, ERK и JNK, а также фактор транскрипции NF- κ B. В отличие от предыдущего сигнального пути, данный механизм активируется преимущественно при контакте клетки с компонентами микроорганизмов, а также в ответ на стресс, то есть преимущественно в рамках формирования инфекционного процесса [15].

Очевидно, что хронический воспалительный процесс сосудистой стенки, сопровождающийся стимуляцией макрофагов компонентами микроорганизмов либо соответствующими цитокинами, способен поддерживать их провоспалительную активность достаточно длительное время. Кроме того, воздействие на макрофаги окисленных форм ЛПНП, формирующихся при недостаточности антиоксидантной системы, также способствует поддержанию продукции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов, в первую очередь, ФНО α и ИЛ-1 β [4, 7]. При этом формирующийся воспалительный процесс сосудистой стенки наряду с нарушением липидного обмена является одним из механизмов прогрессирования атеросклероза

и эндотелиальной дисфункции [23, 24]. Напротив, обладая противовоспалительным эффектом, апоА1 способствуют нормализации реактивности макрофагов, снижают продукцию ими провоспалительных цитокинов, уменьшают экспрессию эндотелием молекул адгезии.

В настоящее время известно, что метаболические процессы в клетках регулируются при участии протеинкиназы АМРК и комплекса АКТ/mTOR/p70S6K, обеспечивающих энергетический и пластический баланс, определяющих чувствительность клеток к энергетическим субстратам (глюкоза, аминокислоты, липиды) и инсулину. При этом повышенная активность комплекса АКТ/mTOR, в том числе за счет его активации цитокинами (ФНО α) в сочетании с угнетением протеинкиназы АМРК, определяет развитие инсулинорезистентности. Напротив, повышение активности АМРК повышает чувствительность клетки к инсулину. Кроме того, обладая способностью подавлять фактор транскрипции NF- κ B, АМРК оказывает противовоспалительное действие за счет угнетения продукции клетками цитокинов ответа острой фазы, в том числе ФНО α и ИЛ-1 β [24].

В этих условиях одним из возможных путей нормализации метаболических нарушений является ограничение активации иммунокомпетентных клеток преимущественно за счет торможения синтеза аполипопротеинов В, ЛПНП, холестерина, а также повышения антиоксидантной защиты и замедления процессов окисления липопротеинов. При этом одним из механизмов реализации противовоспалительной активации служит стимуляция накопления в клетке циклических нуклеотидов, в том числе циклического аденозинмонофосфата, оказывающих ингибирующее влияние, опосредованное активацией протеинкиназы А. Кроме того, борьба с инсулинорезистентностью должна включать активацию протеинкиназы АМРК [24]. В этой связи следует отметить, что низкоинтенсивные микроволны частотой 1 ГГц обладают способностью подавлять фосфорилирование протеинкиназы АКТ1, модулировать активность MAPK/SAPK и JAK/STAT сигнальных путей, повышать содержание в клетках протеинкиназы АМРК, а также концентрацию циклического аденозинмонофосфата и стимулировать продукцию мононуклеарными клетками цельной крови противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 [13, 16, 17]. Таким образом, микроволны, модулируя состояние внутриклеточных процессов, могут оказывать регулирующее влияние на процессы атерогенеза, а также проявления метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции, определяющиеся дисрегуляцией иммунокомпетент-

ных клеток, в первую очередь макрофагов и лимфоцитов.

Анализ результатов проведенного исследования выявил у больных АГ признаки дислипотеинемии и инсулинорезистентности, развитие которых тесно связано с провоспалительной активностью иммунокомпетентных клеток. При этом у таких больных наблюдается не просто нарушение продукции отдельных молекул, а модификация взаимосвязей между ключевыми молекулярными механизмами, регулирующими их продукцию, проявляющаяся изменениями взаимосвязей между исследованными показателями. На этом фоне показано, что сочетанное применение микроволн в лечении таких больных оказывает более выраженный эффект на уровень в сыворотке крови апоА1 и соотношение апоА1/апоВ100, способствуя при этом уменьшению активности воспалительной реакции, что проявляется снижением концентрации СРБ. Молекулярной основой таких изменений может являться ограничение провоспалительной активации макрофагов за счет снижения активности в облученных клетках протеинкиназ MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности JNK и MAPK38, ядерного фактора транскрипции NF- κ B, а также STAT-белков, в том числе STAT4 с повышением активности протеинкиназы АМРК [15, 17, 25]. Кроме того, обладая способностью к повышению содержания антиоксидантов в биологических средах, низкоинтенсивная микроволновая терапия способствует усилению антиоксидантной защиты и ограничению процессов окисления жирных кислот и ЛПНП [13, 14].

Отсутствие значимого гемодинамического эффекта микроволн указывает на минимальное влияние низкоинтенсивного излучения на вегетативную регуляцию и рефлекторные механизмы поддержания АД. При этом микроволны способствуют нормализации активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счет изменения экспрессии рецепторов 2-го типа к ангиотензину II [13]. Таким образом, очевидно, что антигипертензивный эффект микроволн способен отчетливо проявляться преимущественно в условиях неполного контроля соответствующих механизмов с использованием медикаментозных средств, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о том, что низкоинтенсивное излучение частотой 1 ГГц может рассматриваться в качестве перспективного фактора физической природы, способного повысить эффективность медикаментозного лечения у больных АГ, сочетающейся с метаболическим

синдромом, в части коррекции проявлений дислипотеинемии и инсулинорезистентности.

Выводы

У пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома имеет место снижение уровня апоА1, протекающее на фоне субклинического воспалительного процесса сосудистой стенки, находящегося в положительной взаимосвязи с уровнем в плазме инсулина. У обследованных больных повышение уровня инсулина в сыворотке ассоциировано со снижением уровня апоА1 и повышением уровня апоВ100, отражающим его проатерогенное влияние у больных АГ, протекающей на фоне метаболического синдрома.

Проводимое лечение сопровождается статистически значимым повышением продукции глюкозагона и концентрации апоА1, а также тенденцией к повышению продукции инсулина на фоне тенденции к снижению в сыворотке концентрации апоВ100 и СРБ.

У пациентов, получавших дополнительно к основному лечению низкоинтенсивную микроволновую терапию, отмечено менее значимое повышение в сыворотке глюкозагона при значительно более выраженном повышении уровня апоА1. Также применение низкоинтенсивной микроволновой терапии сопровождалось статистически значимым снижением уровня в сыворотке крови инсулина, апоВ100 и СРБ. Показатель числа больных, которых необходимо лечить, для достижения запланированного эффекта лечения в случае применения микроволновой терапии в отношении динамики апоА1 составил 2,0, инсулина — 3,7, апоВ100 — 5,5, СРБ — 5,8.

Одними из возможных механизмов повышения эффективности проводимого лечения в случае применения низкоинтенсивной микроволновой терапии являются активация в клетках протеинкиназы АМРК, стимуляция накопления в клетках циклического аденозинмонофосфата, а также подавление активности протеинкиназы АКТ и повышение продукции лимфоцитами и макрофагами противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. Здравоохранение в России. 2015: стат. сб. Росстат. М., 2015. 176 с. URL: www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf (дата обращения: 24.06.2017). [Morbidity of population by main classes, groups and diseases. Health care in Russia. 2015: Stat. proceedings of the Rosstat.

Moscow, 2015. 176 p. [accessed 2017 Jun 24]. Available from: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf. In Russian].

2. Rydén L, Grant P, Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;(3):7–61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61 [Rydén L, J. Grant P, D. Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Russian Journal of Cardiology. 2014;(3):7–61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61 In Russian].

3. Макишева Р. Т. Повреждение клеток при сахарном диабете вызвано избыточным действием инсулина. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016; 1: Публикация 2–4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). [Makisheva RT. Cellular damage in diabetes is caused by excess insulin action. Bulletin of new medical technologies. The electronic edition. 2016; 1: Publication 2–4 [accessed 2016 Feb 09]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf>. In Russian].

4. Уметов М. А., Инарокова А. М., Хадзегова С. А., Вок Э. К., Кодзоев З. М. Метаболические и иммунные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у водителей автотранспорта. Российский кардиологический журнал. 2004;(1):24–27. doi:10.15829/1560-4071-2004-1-24-27. [Umetov MA, Inarokova AM, Khadzegova SA, Vok EK, Kodzoev ZM. Metabolic and immune aspects of cardiovascular disease in car drivers. Russian Journal of Cardiology. 2004; (1):24–27. doi:10.15829/1560-4071-2004-1-24-27 In Russian].

5. Узбекова Н. Р., Хужамбердиев М. А., Таштемирова И. М. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2014;(3):72–75. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-72-75. [Uzbekova NR, Khuzhamberdiev MA, Tashtemirova IM. Interaction between sympatho-adrenal activity and immune mediators in patients with metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2014;(3):72–75. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-72-75 In Russian].

6. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал. 2014; (3):63–71. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-63-71. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Ott AV. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. Russian Journal of Cardiology. 2014;(3):63–71. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-63-71 In Russian].

7. Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Солнцев В. Н. и др. Ассоциация компонентов метаболического синдрома с маркерами субклинического поражения органов-мишеней при динамическом наблюдении работников умственного труда. Российский кардиологический журнал. 2015;(9):38–43. doi:10.15829/1560-4071-2015-9-38-43 [Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Kolesova EP, Erina AM, Solntsev VN et al. Association of the metabolic syndrome constituents with markers of subclinical target organ damage during follow-up of intellectual laborers. Russian Journal of Cardiology. 2015;(9):38–43. doi:10.15829/1560-4071-2015-9-38-43 In Russian].

8. Арлеевский И. П., Чернова О. А., Ганеева Л. А. Микоплазменные инфекции и инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2003;(4):17–23. [Arleyevsky IP, Chernova OA, Ganeyeva LA, Safin IN, Chernov VM. Mycoplasma spp. Infections and myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2003;(4):17–23. doi:10.15829/1560-4071-2003-4-17-23 In Russian].

9. Хадарцев А. А., Морозов В. Н., Хрупачев А. Г. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса. Фундаментальные исследования. 2012; (4–2):371–375. [Khadartcev AA, Morozov VN, Kropachev AG. Depression anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process. Fundamental Research. 2012;(4–2): 371–375. In Russian].
10. Хадарцева К. А., Беляева Е. А., Борисова О. Н., Атлас Е. Е. Возможности внешнего управления физиологическими и патологическими процессами в организме человека (краткий обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015;3:8–2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). doi:10.12737/13371 [Khadartcev AA, Belyaeva EA, Borisova ON, Atlas EE. The possibility of external control of physiological and pathological processes in the human body (brief review). Bulletin of new medical technologies. The electronic edition. 2015;(3):8–2 [Accessed 2015 Sep 28]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf>. doi:10.12737/13371. In Russian].
11. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: под ред. И. Н. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с. Rehabilitation in diseases of the cardiovascular system: ed. by IN Makarova. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 304 p. In Russian].
12. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Barteneva TA, Barsukova LP, Kostrovitskiy YuV, Petrosyan VI et al. Some strategies of activation therapy using radiations of microwave ranges in experiments on tumor-bearing animals. Cardiomety. 2015;7: 30–35.
13. Логаткина А. В., Бондарь С. С., Терехов И. В., Собченко А. А. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии. Вестник новых медицинских технологий. 2015;22(2):71–77. [Logatkina AV, Bondar SS, Terekhov IV, Sobchenko AA. Metabolic effects of low-intensity decimeter physical therapy in arterial hypertension. Bulletin of New Medical Technologies. 2015;22(2):71–77. In Russian].
14. Логаткина А. В., Бондарь С. С., Аржников В. В., Терехов И. В. Продукция цитокинов, растворимых форм ко-стимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микроволновой терапии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016;1:2–5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). [Logatkina AV, Bondar SS, Arzhnikov VV, Terekhov IV. Production of cytokines, soluble forms of co molecules and nitric oxide in patients with coronary heart disease on the background of low-intensity microwave treatment. Bulletin of New Medical Technologies. The electronic edition. 2016;1:2–5 [Accessed 2016 Feb 10]. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf>. In Russian].
15. Бондарь С. С., Логаткина А. В., Терехов И. В. Влияние низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц на состояние MAPK/SAPK-сигнального пути в мононуклеарных лейкоцитах. Биомедицинская радиоэлектроника. 2016;10:28–36. [Bondar SS, Logatkina AV, Terekhov IV. Effect of low intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz on the state of the MAPK/SAPK-signaling pathways in mononuclear leukocytes. Biomedical Electronics. 2016;10:28–36. In Russian].
16. Терехов И. В., Солодухин К. А., Ицкович В. О. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии. Цитокины и воспаление. 2012;11(4):67–72. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Itskovich VO. Peculiarities of biological action of low-intensity microwave radiation on cytokine production by whole blood cells in community-acquired pneumonia. Cytokines and Inflammation. 2012;11(4):67–72. In Russian].
17. Терехов И. В., Хадарцев А. А., Бондарь С. С. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016;93(3):23–28. doi:10.17116/kurort2016323–28. [Terekhov IV, Khadartcev AA, Bondar SS. State of recuperability signaling pathways in granulocytes of peripheral blood of patients community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation. Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury = The Issues of Balneology, Physiotherapy and Physical Training. 2016;93(3):23–28. doi:10.17116/kurort2016323–28 In Russian].
18. Терехов И. В., Солодухин К. А., Никифоров В. С. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии. Медицинская иммунология. 2012;14(6):541–544. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS, Parfenyk VK, Bondar SS. Effects of low-intensity microwave irradiation upon intracellular signaling of mononuclear cells in pneumonia patients. Medical Immunology (Russia). 2012;14(6):541–544. doi:10.15789/1563-0625-2012-6-541-544 In Russian].
19. Власов В. В., Реброва О. Ю. Доказательная медицина: оценка лечебных и профилактических вмешательств. Заместитель главного врача. 2010;(7):53–64. [Vlasov VV, Rebrova OYu. Evidence-based medicine: evaluation of therapeutic and preventive interventions. Zamestitel Glavnogo Vrachа = Deputy Chief Physician. 2010;(7):53–64. In Russian].
20. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. Circul. 1994;90(2):775–778.
21. De Paoli F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis. Circ J. 2014;78 (8):1775–1781.
22. Корякина Л. Б., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013;2–1(90):165–170. [Koryakina LB, Pivovarov YI, Kurilskaya TE. Dysfunction of the vascular endothelium in arterial hypertension and coronary heart disease (review of literature). Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Centre of Siberian Branch of the Russian Academy of medical Sciences. 2013;2–1(90):165–170. In Russian].
23. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115(10):1285–1295.
24. Viollet B, Mounier R, Leclerc J, Yazigi A, Foretz M, Andreelli F. Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. Diabetes Metab. 2007;33(6):395–402.
25. Логаткина А. В., Никифоров В. С., Бондарь С. С., Терехов И. В. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2017; 95(3):238–244. [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, Terekhov IV. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary artery disease. Clinical Medicine. 2017;95(3):238–244. In Russian].

Информация об авторах

Хадарцев Александр Агубечирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО ТулГУ, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

Логаткина Анна Владимировна — аспирант кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ, e-mail: Logatkina_a@mail.ru;

Терехов Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей патологии Медицинского института ТулГУ, e-mail: trft@mail.ru;

Бондарь Станислав Станиславович — аспирант кафедры внутренних болезней Медицинского института ТулГУ, e-mail: stos34@mail.ru.

Author information

Alexandr A. Khadartcev, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Medical Institute, Tula State University, Head, Department of Internal Diseases, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

Anna V. Logatkina, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Tula State University, e-mail: Logatkina_a@mail.ru

Igor V. Terekhov, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Pathology, Tula State University, e-mail: trft@mail.ru;

Stanislav S. Bondar, MD, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Tula State University, e-mail: stos34@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.15-08:616.831

Гирудотерапия в лечении цереброваскулярной патологии. История и современность

М. Л. Поспелова¹, В. А. Сорокоумов²,
Т. М. Алексеева¹, Н. Е. Иванова¹

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

² 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

Контактная информация:

Алексеева Татьяна Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702–37–06.
E-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
19.12.17 и принята к печати 14.03.18.

Резюме

В статье обобщены и представлены данные об историческом опыте применения медицинских пиявок, насчитывающем более 30 веков. Изучена историко-эмпирическая база применения гирудотерапии в мировой практике. Изучены особенности применения гирудотерапии в разных странах (США, Европа, Россия) в настоящее время. Терапевтические эффекты гирудотерапии в клинической практике объясняются хорошо изученным на сегодняшний день составом слюны медицинской пиявки и рефлекторным воздействием на организм на местном и общем уровнях, возникающим в момент кровососания и кровоизвлечения. Проанализированы патогенетические механизмы действия гирудотерапии. Гирудотерапия способна уменьшать процессы ишемии, гипоксии и нормализовать микроциркуляцию. Дан обзор эффективного применения гирудотерапии в разных группах больных с цереброваскулярными заболеваниями. Проанализирован ряд научно обоснованных работ, подтверждающих эффективность этого метода в лечении пациентов с гипертонической болезнью, хроническим нарушением мозгового кровообращения, в остром периоде ишемического инсульта, при постинсультной реабилитации. Дозказательная база эффективности гирудотерапии при нарушениях мозгового кровообращения представляется достаточной для того, чтобы использовать гирудотерапию как метод комPLEMENTАРНОЙ медицины в комплексном лечении цереброваскулярных заболеваний и для профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: гирудотерапия, гипертоническая болезнь, цереброваскулярные заболевания

Для цитирования: Поспелова М. Л., Сорокоумов В. А., Алексеева Т. М., Иванова Н. Е. Гирудотерапия в лечении цереброваскулярной патологии. История. Обзор и современность. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):217–222. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-217-222

Hirudotherapy in the treatment of cerebrovascular disease: Past and present

M. L. Pospelova¹, V. A. Sorokoumov²,
T. M. Alekseeva¹, N. E. Ivanova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatyana M. Alekseeva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-06.
E-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Received 19 December 2017;
accepted 14 March 2018.

Abstract

The article summarizes and presents data on the historical experience of medical leeches, numbering more than 30 centuries. The paper reviews the historical and empirical basis of hirudotherapy in the clinical practice worldwide. The peculiarities of hirudotherapy in different countries (USA, Europe, Russia) have been studied at the present time. The therapeutic effects of hirudotherapy in clinical practice are due to the well-investigated saliva content of the medical leech, as well as the local and systemic reflex action on the body in response to the bloodsucking and hemorrhage. We analyze pathogenesis mechanisms of hirudotherapy. Hirudotherapy can reduce ischemia, hypoxia and normalize microcirculation. Hirudotherapy is effective in different groups of patients with cerebrovascular diseases. A number of studies confirm the effectiveness of hirudotherapy in the treatment of patients with essential hypertension, chronic impairment of cerebral circulation, acute stage of ischemic stroke, as well as in post-stroke rehabilitation. There is sufficient evidence for the use of hirudotherapy in cases of cerebrovascular disease for complementary method in the complex treatment and for the prevention of acute cerebrovascular events.

Key words: hirudotherapy, essential hypertension, cerebrovascular disease

For citation: Pospelova ML, Sorokoumov VA, Alekseeva TM, Ivanova NE. Hirudotherapy in the treatment of cerebrovascular disease: Past and present. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):217–222. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-217-222

Историческая справка

История лечения человечества пиявками насчитывает не менее 30 веков. Считается, что после успешного лечения пиявками египетская царица Клеопатра забеременела и родила Цезарю наследника (около 50 года до нашей эры), после чего приказала изображать на стенах гробниц египетских фараонов пиявку. Древнеримский естествоиспытатель Плиний Старший (I век нашей эры) дал описание пиявке и впервые отметил положительные изменения в организме человека при постановке пиявок. Первые подробные рекомендации по применению пиявок дает Абу Али Ибн Сино (Авиценна). В своем гениальном трактате «Канон врачебной науки» в 22-м параграфе он пишет: «Пиявки

хорошо употреблять при кожных болезнях, как, например, при шелудивости, стригущем лишае, рыжих пятнах на коже, веснушках и других заболеваниях» [1]. В Средние века во времена Великой инквизиции массово ставить пиявки запрещалось. Очередное повышение интереса к пиявкам наблюдается в период Возрождения. К этому историческому периоду относится фундаментальный труд армянского врача и естествоиспытателя Амирдовлата Амасиаци (XV век) с пророческим названием «Ненужное для неучей» (опросите знакомых врачей: кто читал этот труд ученого-энциклопедиста или хотя бы знает о его существовании) [2]. Автор констатирует: «Если приложить ее к парше, то высосет из нее испорченную кровь, и язва легко за-

живет... А если приложить ее к местам с дурной кровью, то высосет ее». В XVI веке в Англии врачи не выходили из дома без пиявок, и этих врачей даже прозвали leeches, то есть «пиявочники». Первые официальные упоминания о пиявках в России обнаружались в законе Российской империи № 6424 от 29 мая 1733 года: «О непрепятствовании ученикам Московского гошпиталя собирать травы и коренья и ловить пиявиц в прудах, озерах и реках московской губернии» [3]. Выдающиеся врачи Российской империи активно лечили пиявками (И. Е. Дядьковский, М. Л. Мудров). В 1859 году А. Воскресенский опубликовал монографию, посвященную «врачебным пиявкам». Великий русский хирург Н. И. Пирогов (1810–1881) рекомендовал ставить до 200 штук за один сеанс, что, конечно, избыточно, но важен факт использования им пиявок в своей практике [4].

До середины XIX века отмечался необычайное развитие гирудотерапии в Европе и России. Так, из России ежегодно вывозилось более 100 миллионов пиявок, и доход от этого промысла соотносился с прибылью государства от хлеботорговли как 1:1. В этой области стали процветать браконьерство и спекуляция, а вывоз пиявок за границу стал столь велик, что в России на пиявки чрезвычайно поднялась цена, вплоть до 50 копеек серебром за 1 штуку. Для сравнения: государство отпускало 2 копейки серебром в сутки на лекарства для бедных в больницах и 12 копеек серебром за каждое удачное оспопрививание. В связи с этим в 1848 году публикуется закон № 22597 «О мерах к отвращению быстрой убыли и дороговизны пиявок»: «Ныне же необходимо постановить: 1. Что пиявки можно ловить только весной до 1 мая и осенью с 1 августа. 2. Маленьких пиявок не брать, а достигших трехлетнего возраста и длиной 2.5 вершка (то есть 10 см). 3. Продавать их только счетом, а не весом. 4. Нарушителей штрафовать. 5. За границу не отправлять. 6. Всячески поощрять искусственное разведение пиявок не только в дворянских хозяйствах, но и купцами и мещанами. 7. Полиции вменять в обязанность следить за исполнением этих правил, а врачебным управам следить за качеством пиявок у цирюльников и других торговцев» [3].

Во второй половине XIX века наметился спад лечения пиявками по нескольким причинам: 1. Чрезмерное увлечение (100–200 пиявок за один сеанс) привело к частичному разочарованию в эффективности метода, к дискредитации его. 2. Введение Л. Пастером в медицину понятий об асептике и антисептике, вследствие чего многие врачи сочли применение пиявок недостаточно гигиеническим

методом лечения, при котором возможна передача возбудителей больному. 3. Смена приоритетной в медицине гуморальной теории на клеточную теорию Р. Вирхова.

В конце XIX века Дж. Хайкрафт (1884) получил из головного конца пиявки активный экстракт, препятствовавший свертыванию крови, который и получил название гирудин [5]. Профессор Г. А. Захарьин описал гирудотерапию как вид отвлекающего кровопускания. И. В. Мурашев в 1912 году открыл кровоостанавливающее действие пиявок и рекомендовал гирудотерапию в качестве «энергичного кровоостанавливающего средства». До 50-х годов XX века наблюдался подъем интереса к гирудотерапии. Проводилась исследовательская работа по разным направлениям — состав слюны, техника лечения, изучался гирудин. В СССР над проблемой гирудотерапии работали И. Л. Блументаль — в лечении эмболических процессов, П. И. Млагоблишвили и соавторы — в терапии кожных болезней, В. В. Орлов — в акушерской и гинекологической практике, Е. М. Тареев, Г. Ф. Ланг — при гипертонической болезни и других.

После очередного снижения интереса с 1980-х годов начался новый этап в истории гирудотерапии. В 1985 году И. П. Баскова и соавторы обнаружили в слюне пиявки фермент дестабилазу и детально изучили механизмы регуляции гемостаза и фибринолиза секретом слюнных желез медицинской пиявки [6, 7]. В 1984 году медицинскую пиявку внесли в Красную книгу, а с 1997 года введен запрет на вылов этих животных из природных водоемов в целях массовой продажи. В 1990–1991 годах обнаружено антисептическое действие слюны медицинской пиявки. Выяснилось, что экстракт слюны во многом схож с антибиотиками и вместе с тем не обладает побочными эффектами последних. В США и Европе официально применяются пиявки как эффективное средство для улучшения локальной микроциркуляции, в микрохирургии при трансплантологии органов и их частей, лоскутов кожи и при аутотрансплантации травматически ампутированных пальцев, ушей и других частей лица, так как пиявка своими ферментами способствует консервации в свежем состоянии капилляров, подготавливая их к сращиванию с капиллярами тела, и при этом убивает патогенную флору, размножающуюся в травмированной области [8–13]. В Китае пиявками с незапамятных времен лечат больных атеросклерозом и многими другими заболеваниями. В России гирудотерапия чаще всего является методом лечения различных соматических заболеваний неинфекционной природы.

Гирудотерапия в лечении цереброваскулярной патологии

Первым врачом, исследовавшим эффективность гирудотерапии при сотрясениях головного мозга, был легендарный военно-полевой хирург Н. И. Пирогов. В своей работе «Начало общей военной хирургии» он писал: «Как скоро показалось немного краски в лице больного и пульс поднялся, то я сейчас ставлю пиявки за уши» [4].

В настоящее время гирудотерапия является методом комплементарной медицины. Согласно методическим рекомендациям «Использование метода гирудотерапии в практическом здравоохранении», показаниями для использования гирудотерапии являются ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность 1–2-й степени, атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз, кардиалгии, дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, гипертоническая болезнь 1–3-й степени [14]. В последние годы отмечается постепенный рост интереса к данному методу лечения, имеющему большую эмпирическую базу использования, и ряд научно обоснованных работ, подтверждающих эффективность этого метода лечения. Так, при проведении обзора доказательной базы эффективности гирудотерапии при цереброваскулярных заболеваниях, использовании источников из международных баз данных Scopus, PubMed, Web of Science и российской базы научных публикаций E-library, базы авторефератов, опубликованных в Российской Федерации, и базы патентов Российской Федерации, было найдено небольшое количество работ, посвященных применению гирудотерапии в лечении гипертонической болезни, гипертонической и атеросклеротической энцефалопатии, профилактике первичного и повторного ишемического инсульта, постинсультной реабилитации.

Терапевтические эффекты гирудотерапии в клинической практике объясняются хорошо изученным на сегодняшний день составом слюны медицинской пиявки. Так, в слюне пиявок помимо гирудина содержатся ингибиторы трипсина и плазмина, ингибиторы альфа-хемотрипсина, химазина, субтилизина и нейтральных протеаз гранулоцитов — эластазы и катепсина С, ингибиторы фактора Ха свертывания крови и калликреина плазмы крови. В слюне найдены и высокоспецифические ферменты: гиалуронидаза, дестабилаза, апираза, коллагеназа, триглицеридаза, холестерин-эстераза, а также ряд соединений пока не изученной природы, таких как пиявочные простагоиды, гистаминоподобные вещества и ряд других [15, 16].

Включение гирудотерапии в схемы лечения больных артериальной гипертензией оказывает

антигипертензивное, антиатеросклеротическое действие, улучшает работу сердца, влияет на реологические показатели плазмы крови, а самое главное, гирудотерапия способна уменьшать процессы ишемии, гипоксии и нормализовать микроциркуляцию [17, 18]. В обзорных работах зарубежных авторов описаны положительные клинические результаты гирудотерапии пациентов с артериальной гипертензией [19, 20]. Подобные эффекты можно объяснить с биологической точки зрения. Так, для питания самой пиявки нужен усиленный кровоток, который достигается попаданием гистаминоподобных веществ и ацетилхолина, вызывающих вазодилатацию и усиливающих сосудистую проницаемость [21].

Представляет интерес открытое контролируемое исследование, проведенное в Российском государственном медицинском университете, в котором оценивали эффективность включения курса гирудотерапии (10 сеансов) у 110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса (ФК) с наличием или отсутствием артериальной гипертензии. Пациенты основной группы (70 человек) на фоне базисной терапии, которую не меняли в процессе лечения, проходили сеансы гирудотерапии. В группах пациентов с ХСН III ФК и нормальным уровнем артериального давления и с ХСН II–III ФК и повышенным уровнем артериального давления, получавших гирудотерапию, отмечено статистически значимое увеличение дистанции 6-минутной ходьбы. У пациентов в контрольной группе (в подгруппах с артериальной гипертензией и без таковой) значимых изменений не было. После курса гирудотерапии у пациентов с артериальной гипертензией отмечено значимое снижение диастолического давления. В группе контроля подобных изменений не было [22].

Ряд авторов считают целесообразным использование курса лечения медицинскими пиявками для профилактики первичного и повторного инсульта у пациентов с прогрессирующими сосудистомозговыми поражениями на фоне гипертонической болезни и сопровождающимся гиперкоагуляционным состоянием [23, 24], что согласуется с нашими собственными данными о результатах гирудотерапии [25, 26]. В 2010 году проведено контролируемое исследование эффективности курса гирудотерапии в профилактике ишемического инсульта у пациентов с транзиторными ишемическими атаками. В исследование были включены 120 пациентов, поступивших в неврологический стационар с диагнозом транзиторная ишемическая атака, 58 из них на фоне базисной терапии, исключавшей антиагреганты и антикоагулянты, проводили три процедуры гирудотерапии. Через год наблюдения отмечено от-

сутствие ишемических инсультов и значимо меньшее число повторных транзиторных ишемических атак в группе пациентов, прошедших курс гирудотерапии [27].

Украинскими учеными проведено контролируемое исследование целесообразности применения гирудотерапии в комплексном лечении кардиоэмболического инсульта в остром периоде. В основной группе, в которой комплексное лечение включало гирудотерапию, на 1–2-е и на 14–16-е сутки заболевания отмечено значимое снижение активности коагуляции в сравнении с контрольной группой, при этом не происходили истощение системы физиологических антикоагулянтов и угнетение фибринолиза. Авторы констатировали более эффективное восстановление неврологического дефицита и субъективное улучшение самочувствия больных на фоне гирудотерапии [28].

С целью выявления оптимальных консервативных методов реабилитационного лечения инсульт-гематом малом объема проведено контролируемое сравнительное исследование у 62 больных острым нарушением мозгового кровообращения, 30 из которых в реабилитационном периоде проводилось дополнительное лечение медицинскими пиявками. На 3-и сутки гирудотерапии была выявлена заметная стабилизация артериального давления, улучшение неврологического и общего состояния больных [29].

Нужно отметить, что в большинстве работ, посвященных применению гирудотерапии, не отмечено значимых побочных эффектов этого метода. Метод применялся как в сочетании со стандартной медикаментозной терапией, так и при ее частичной отмене. Присоединение гирудотерапии на фоне антиагрегантной терапии не приводило к каким-либо геморрагическим событиям.

Конечно, представляют интерес крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования применения метода гирудотерапии в клинике. Но возможность подобных исследований пока трудно реализовать на практике в силу ряда причин: гирудотерапию проводят чаще всего в коммерческих центрах, что ведет к невозможности проведения контрольной группы без включения гирудотерапии; каждый врач, использующий гирудотерапию, проводит ее индивидуально, основываясь на собственном опыте.

Таким образом, в настоящее время имеется научно обоснованная теоретическая и практическая база применения гирудотерапии у разных групп пациентов ангионеврологического профиля (хроническое нарушение мозгового кровообращения, острый период ишемического инсульта, постинсультная

реабилитация и другое), которая представляется достаточной для того, чтобы использовать данный метод комплементарной медицины в комплексном лечении cerebrovasкулярных заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Абу Али Ибн Сино. Канон врачебной науки: в 10 т. Т. 1. Т.: Издательство мед. лит. им. Абу Али Ибн Сино, 1996. 539 с. [Abu Ali Ibn Sino. Canon of medical science: in 10 tons. T. 1. T.: Publishing house med. lit. them. Abu Ali Ibn Sino, 1996. 539 p. In Russian].
2. Амасиаци А. Ненужное для неучей. М.: Наука, 1990. 880 с. [Amasiatsi A. Unnecessary for the ignoramuses. M.: Nauka, 1990. 880 p. In Russian].
3. Полное собрание законов Российской империи с 1649 г. Т. 9. СПб., 1830. 147с [Complete collection of laws of the Russian Empire since 1649. T. 9. St Petersburg, 1830. 147 p. In Russian].
4. Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии. Собр. соч. М., 1961. Т. 6. 456 с. [Pirogov NI The beginnings of general military field surgery. Collected op. M., 1961. 6. 456 p. In Russian].
5. Haycraft JH. On the action of secretion obtained from the medicinal leech on the coagulation of the blood. Proc Res Soc. London. 1884;36:478–487.
6. Баскова И. П., Исаханян Г. С. Гирудотерапия. М.: Наука и практика, 2004. 508 с. [Baskova IP, Isahanian GS. [Leech therapy. M.: Nauka i Praktika. 2004. 508 p. In Russian].
7. Басанова А. В., Завалова Л. Л., Баскова И. П. Регуляторы тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звеньев гемостаза из кровососущих. Биохимия. 2002;67(1):167–176. [Basanova AV, Zavalova LL, Baskova IP. Regulators of thrombocyte-vascular and plasma links of hemostasis from bloodsucking. Biochemistry. 2002;67(1):167–176. In Russian].
8. Abdulkader AM, Ghawi AM, Alaama M. Leech therapeutic applications. Ind J Pharmaceut Sci. 2013;75(2):127–137.
9. Amrit Pal Singh. Medicinal leech therapy (Hirudotherapy): a brief overview. Compl Ther Clin Pract. 2010;16:213–215.
10. Porshinsky BS, Saha S, Grossman MD, Beery Ii PR, Stawicki SP. Clinical uses of the medicinal leech: a practical review. J Postgrad Med. 2011;57(1):65–71.
11. Stange R, Moser C, Hopfenmueller W. Randomised controlled trial with medical leeches for osteoarthritis of the knee. Complement Ther Med. 2012;20(1–2):1–7.
12. Whitaker IS, Josty IC, Hawkins S, Azzopardi E, Naderi N, Graf J et al. Medicinal leeches and the microsurgeon: a four-year study, clinical series and risk benefit review. Microsurgery. 2011;31(4):281–287.
13. Whitaker IS, Oboumarzouk O, Rozen WM, Naderi N, Balasubramanian SP, Azzopardi EA et al. The efficacy of medicinal leeches in plastic and reconstructive surgery: a systematic review of 277 reported clinical cases. Microsurgery. 2012;32(3):240.
14. Использование метода гирудотерапии в практическом здравоохранении: методические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2002. 78 с. [Leech therapy in practical medicine: guidelines. M.: Ministry of Healthcare, 2002. 78 p. In Russian].
15. Климович Л. В. История и научное обоснование гирудотерапии (обзор литературы). Медицина неотложных состоя-

ний. 2012;7:58–62. [Klimovich LV. The history and the scientific basis of the leech therapy. *Emergency Medicine*. 2012;7:58–62. In Russian].

16. Савинов В. А. (ред.). Гирудотерапия: руководство. М.: Медицина, 2004. 432 с. [Savinov VA. (ed.). *Leech therapy: guidelines*. M.: Meditsina Publ, 2004. 432 p. In Russian].

17. Васильева Е. А. Патофизиологическое обоснование применения метода гирудотерапии в клинике гипертонической болезни. *Казанская наука*. 2011;1:381–382. [Vasilyeva EA. Pathophysiological substantiation of the application of the method of hirudotherapy in the clinic of hypertension. *Kazan Science*. 2011;1:381–382. In Russian].

18. Gorbenco VA, Romanchuk AP. Functional parameters in determining the effectiveness of girydo- and apitherapy hypertension during rehabilitation. *J Health Sci*. 2014;4(4):23–32.

19. Michalsen A, Roth M, Dobos G, Aurich M. *Medicinal Leech Therapy*. Stuttgart: Apple Wemding, 2007. 181 p.

20. Srivastava A, Sharma R. A brief review on applications of leech therapy. *Arch Appl Sci Res*. 2010;2:271–274.

21. Abdulkader AM, Ghawi AM, Alaama MM, Awang AA. Leech therapeutic applications Indian. *J Pharm Sci*. 2013;75(2):127–137.

22. Кузнецова Л. П., Лусов В. А., Волов Н. А. Место гирудотерапии в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2008;2:28–30. [Kuznetsova LP, Ljusov VA, Volov NA. The place of leech therapy in complex treatment of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2008;2:28–30. In Russian].

23. Мирджурев Э. М., Бахадирова М. А., Эргашева Н. О. Влияние гирудотерапии на показатели гемостаза у больных с транзиторными ишемическими атаками. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2009;4(4):66–69. [Mirdzhuraev EM, Bakhadirova MA, Ergasheva NO. The effect of hirudotherapy on hemostasis in patients with transient ischemic attacks. *Neurology and Neurosurgery in Belarus*. 2009;4(4):66–69. In Russian].

24. Нерянова Ю. Н., Кузьменко Л. В. Опыт применения гирудотерапии в комплексном лечении головокружения у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;2(83):48–50. [Neryanova YuN, Kuzmenko LV. Experience in the use of hirudotherapy in the complex treatment of dizziness in patients with discirculatory encephalopathy. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;2(83):48–50. In Russian].

25. Поспелова М. Л., Барнаулов О. Д. Допплерографическая оценка эффективности гирудотерапии пациентов с хронической вертебрально-базиллярной недостаточностью и дисциркуляторной энцефалопатией I стадии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;2:40–43. [Pospelova ML, Barnaulov OD. Ultrasound dopplerographic assessment of the leech therapy effectiveness in patients with chronic vertebrobasilar insufficiency and discirculatory encephalopathy. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2010;2:40–43. In Russian].

26. Поспелова М. Л., Барнаулов О. Д. Влияние гирудотерапии на показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с тромбозом поражающими поражениями брахиоцефальных артерий и без таковых. *Фундаментальные исследования*. 2012;10:99–102. [Pospelova ML, Barnaulov OD. The effect of leech therapy on plasma haemostasis in patients with thrombus occlusion of brachiocephalic artery and without ones. *Fundamental Studies*. 2012;10:99–102. In Russian].

27. Nargiza EO, Mirdjuraev EM, Ergasheva NO. Leech therapy to prevent ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):170.

28. Максимчук Л. Т., Герасимчук Р. Д. Особенности лечения кардиоэмболических инсультов. *Украинский неврологический журнал*. 2007;2(3):47–50. [Maksimchuk LT, Gerasimchuk RD. Features of treatment of cardioembolic strokes. *Ukr Neurol J*. 2007;2(3):47–50. In Russian].

29. Тешабаев М. Г., Рахманов А. А., Хамидов Д. А., Мамадалиев А. Б. Эффективность гирудотерапии в реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Молодой ученый*. 2017;24(158):67–70. [Teshabaev MG, Rakhmanov AA, Khamidov DA, Mamadaliev AB. Efficiency hirudotherapy in the rehabilitation of patients with acute impairment of cerebral circulation. *The Young Scientist*. 2017;24(158):67–70. In Russian].

Информация об авторах

Поспелова Мария Львовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сорокоумов Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванова Наталия Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Maria L. Pospelova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory of Cerebrovascular Diseases, Research Department of Neurology and Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre;

Viktor A. Sorokoumov, MD, PhD, DSc, Professor, Neurology Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Tatiana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia E. Ivanova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Scientific Department, Almazov National Medical Research Centre.

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

Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых

С. А. Миронова¹, Ю. С. Юдина¹,
М. В. Ионов^{1,2}, Н. Г. Авдонина¹,
И. В. Емельянов¹, Е. Ю. Васильева¹,
Н. Э. Звартау^{1,2}, А. О. Конради^{1,2}

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

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Миронова Светлана Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ 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
19.12.17 и принята к печати 29.01.18.

Резюме

Цель исследования — оценить уровень различных более ранних и стандартных биомаркеров почечного повреждения у больных артериальной гипертензией (АГ) различной степени тяжести и длительности и сопоставить с уровнем у практически здоровых лиц. **Материалы и методы.** Были обследованы 92 пациента (46 мужчин) с АГ, средний возраст которых составил $50,7 \pm 12,2$ года, впоследствии разделенных на 4 группы в зависимости от степени тяжести АГ: АГ 1-й степени ($n = 24$), АГ 2-й степени ($n = 26$), АГ 3-й степени ($n = 17$) и резистентная АГ ($n = 25$) и практически здоровые лица в количестве 34 человек (16 мужчин), средний возраст которых составил $49,9 \pm 11,4$ года. Для оценки поражения почек пациентам основной и контрольной групп выполнялись: измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови, определение маркеров поражения почек в суточной моче — NGAL, KIM-1 и L-FABP и уровня альбуминурии. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD и CKD-EPI (СКФ_CKD-EPI_CysC, СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr). Инструментальное обследование включало в себя измерение «офисных» значений артериального давления (АД), суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием прибора SpaceLabs (SpaceLabs Medical, США), оценку центрального аортального давления (ЦАД) методом аппланационной тонометрии — с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Сидней, Австралия). **Результаты.** Пациенты контрольной группы и пациенты с АГ значительно различались по уровню креатинина крови, СКФ и альбуминурии, однако значения креатинина крови оставались в пределах нормальных значений, несмотря на увеличение степени тяжести АГ, а повышение альбуминурии наблюдалось только у пациентов с тяжелой АГ. У пациентов с АГ отмечался существенно более высокий уровень цистатина С в крови по сравнению с группой контроля, что встречалось уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, и его повышение отмечалось чаще, чем повышение уровня креатинина крови и альбуминурии. Также было отмечено значимое снижение функции почек у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой по данным СКФ_CKD-EPI_CysC и СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr. Данные биомаркеры у пациентов с АГ были ассоциированы с уровнем «офисного» систолического АД (САД), систолического ЦАД (ЦАДс) и диастолического ЦАД (ЦАДд) и со многими показателями СМАД. Сравнительный анализ показателей NGAL и KIM-1 в суточной моче не выявил значимых различий между группой здоровых лиц и пациентов

с АГ, в том числе и с увеличением степени тяжести АГ, однако в группе пациентов с тяжелой АГ уровень KIM-1 в моче был ассоциирован с показателями «офисного» САД, среднесуточного диастолического АД (ДАД) и показателями ЦАДс и ЦАДд. В то же время значимое увеличение уровня L-FABP в моче было отмечено в группе с начальной АГ по сравнению с группой контроля, и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ, а также ассоциация уровня L-FABP с показателями «офисного» САД и ДАД, ЦАДс и ЦАДд и показателями СМАД. **Выводы.** Сочетанное определение креатинина и цистатина С в сыворотке крови, а также расчет СКФ по формуле СКД-EPI является более точным методом определения стадии хронической болезни почек, в том числе гипертензивной; уровень L-FABP в моче может рассматриваться как наиболее ранний биомаркер поражения почек при АГ, отражающий прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тубулоинтерстициальное повреждение почек, биомаркеры поражения почек, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю., Звартау Н. Э., Конради А. О. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236

Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel

S. A. Mironova¹, Yu. S. Yudina¹,
M. V. Ionov^{1,2}, N. G. Avdonina¹,
I. V. Emelyanov¹, E. Yu. Vasil'eva¹,
N. E. Zvartau^{1,2}, A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

Received 19 December 2017;
accepted 29 January 2018.

Abstract

Objective. The aim of the present study was to compare conventional and novel, potentially earlier biomarkers of kidney injury in patients with different severity and duration of arterial hypertension (HTN) and healthy controls. **Design and methods.** Urine levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), liver fatty-acid binding protein (L-FABP), albuminuria and serum levels of cystatin C and creatinine were measured in 92 hypertensive patients (46 male, mean age $50,7 \pm 12,2$ years) and 34 healthy control subjects (16 male, mean age $49,9 \pm 11,4$ years). Hypertensive patients were divided into four age- and sex-matched groups according to HTN severity: 1st grade ($n = 24$), 2nd grade ($n = 26$), 3rd grade ($n = 17$) and resistant hypertension ($n = 25$). Glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the level of serum creatinine and cystatin C by MDRD and CKD-EPI formulas. Instrumental examination included measuring office blood pressure (BP), 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM, SpaceLabs 90207), applanation tonometry (SphygmoCor, Artcor Medical) with the calculation of central aortic pressure. **Results.** As compared to healthy control subjects, hypertensive patients were characterized by higher creatinine and albuminuria levels, and lower GFR, however, creatinine levels remained within the normal range despite the increase in the severity of HTN. Levels of albuminuria increased only in patients with severe HTN. Also as compared to healthy controls,

HTN patients had significantly higher levels of cystatin C, which already was found in patients with 1st and 2nd stages of HTN, which occurs more often than an increase of creatinine and albuminuria levels. Patients with HTN had significantly lower sCys-estimated GFR and creatinine-sCys-estimated GFR. In HTN patients these biomarkers were associated with office systolic BP (SBP), central aortic systolic and diastolic (CAP) and mean 24-hour BP level. There were no differences in NGAL, KIM-1 levels between the groups, however, KIM-1 levels were associated with office SBP, mean daily 24-hour of diastolic BP (DBP) and systolic and diastolic CAP in patients with severe HTN. At the same time, as compared with healthy controls, patients with initial HTN were characterized by higher levels of urine L-FABP and its concentration increased in patients with severe HTN. In addition, L-FABP levels were associated with office SBP and DBP, mean 24-hour BP and systolic and diastolic CAP. **Conclusions.** The simultaneous assessment of creatinine and cystatin C levels, and the calculation of GFR using the formula CKD-EPI seems to be more accurate method for CKD stage classification in general and, in particular, in hypertensive patients; in hypertensive patients L-FABP appears to be earlier biomarker of kidney injury, reflecting the progression of tubulointerstitial injury.

Key words: hypertension, tubulointerstitial kidney injury, biomarkers of kidney injury, chronic kidney disease

For citation: Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Zvartau NE, Konradi AO. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет свои лидирующие позиции среди причин терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Так, во многих исследованиях доказана связь между тяжестью и длительностью АГ, а также частотой развития ХБП [1–3]. В то же время присоединение ХБП приводит к ухудшению контроля уровня артериального давления (АД) и прогноза у больного АГ. Поэтому раннее выявление поражения почек является актуальной задачей, решение которой осложняется бессимптомным течением начальных стадий повреждения почек, что существенно затрудняет своевременную диагностику.

Уровень креатинина (Кр) крови с последующей оценкой скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также альбуминурия — наиболее широко используемые маркеры для оценки функции почек. Однако они в основном отражают повреждение гломерулярного аппарата, что зачастую происходит на более поздних этапах и свидетельствует о далеко зашедшем и преимущественно необратимом повреждении почек.

В течение последних нескольких лет были предложены разнообразные ранние специфические биомаркеры повреждения почек, отражающие преимущественно тубулоинтерстициальное изменение почечной ткани. Данные маркеры рекомендуются для улучшения диагностики при ранних стадиях острого, в том числе и ишемического, поражения почек в многочисленных исследованиях [4–6]. Кроме того, определение в моче и крови вышеперечисленных биомаркеров используется также в качестве дополнительных диагностических и прогностиче-

ских критериев и у пациентов с ХБП различной этиологии [7–10], в том числе пропорционально тяжести поражения [11, 12]. Наибольший интерес среди предложенных биомаркеров 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 (L-type fatty acid binding protein) — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты.

Сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный Кр и клиренс Кр по способности диагностировать самые ранние изменения СКФ, в том числе у педиатрических и гериатрических пациентов и лиц с нестандартным телосложением. Имеются данные о том, что повышение уровня данного маркера можно обнаружить у больных АГ задолго до развития поражения почек, выявляемого стандартными показателями (уровень Кр крови и расчетная СКФ [13], альбуминурии у пациентов с начальной АГ [14]).

Долгое время NGAL рассматривался исключительно как маркер клинического острого повреждения почек (ОПП) [15–21], однако в ряде исследований было показано, что он может служить и ранним маркером начала ХБП различного генеза, в том числе и при ХБП в результате АГ [22–24], хотя это мнение разделяется не всеми [25]. Имеются указания, что уровень NGAL выше у больных АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [24, 26], в том числе и при начальной АГ у детей [23]. Наряду с цистатином С и NGAL, KIM-1 также является признанным маркером канальцевого

повреждения почек при ОПП различной природы [27–29], а также исследуется как маркер повреждения почек при их различных хронических заболеваниях [25, 30, 31]. Имеются данные о повышении KIM-1 и NGAL в моче при гипертонической нефропатии, полученные в ходе экспериментальных [32, 33] и клинических исследований [34].

Экскреция L-FABP с мочой в условиях ОПП [35, 36] и ХБП различного генеза [37–39] увеличивается по мере прогрессирования повреждения почек и ухудшения почечной функции [7, 40]. Получены убедительные доказательства повышения уровня L-FABP в моче при тубулоинтерстициальном повреждении почек у пациентов при диабетической нефропатии [41, 42]. К настоящему моменту в литературе встречаются лишь единичные данные об использовании данного маркера для раннего выявления гипертензивной нефропатии [43], что говорит о том, что уровень L-FABP в моче также может быть полезным маркером поражения почек при прогрессировании АГ.

Вышеперечисленные маркеры как в сыворотке крови, так и в моче потенциально могут выявлять поражение почек на самых ранних стадиях, что особенно важно при АГ, в частности для определения начального повреждения почек как органа-мишени, оценки дальнейшей прогрессии гипертонической нефропатии, кардиоваскулярных и ренальных осложнений при гипертензии. Следует отметить, что исследования потенциальных, более ранних маркеров поражения почек 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 [23, 25, 44]. Более того, чтобы оценить момент появления данных маркеров и их прогностическое значение, требуется длительное проспективное наблюдение, что трудновыполнимо в реальной клинической практике из-за высокой стоимости и технических ограничений. В этой связи представляется актуальным исследование уровней новых и стандартных биомаркеров для оценки формирования прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения у лиц с различной степенью тяжести АГ.

Цель исследования — оценить уровень более ранних и стандартных биомаркеров почечного повреждения у больных АГ различной степени тяжести и длительности и сопоставить с уровнем у практически здоровых лиц.

Материалы и методы

В исследование было включено всего 126 человек в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст $50,3 \pm 13,9$ года). Группу пациентов с АГ составили 92 человека (73 %), из них 46 мужчин и 46 женщин, впервые обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период с 2012 по 2015 годы по поводу наличия у них неконтролируемой АГ. Средний возраст пациентов с АГ составил $50,7 \pm 12,2$ года. Группу контроля составили практически здоровые лица в количестве 34 человек (27 %), из них 16 мужчин и 18 женщин, сопоставимых по полу, возрасту и антропометрическим параметрам группе пациентов с АГ, с отсутствием повышения артериального давления (АД) в анамнезе и по данным стандартных методов обследования, отсутствием каких-либо других заболеваний, в том числе и почек, в анамнезе и по данным стандартных методов обследования. Средний возраст пациентов группы контроля составил $49,9 \pm 11,4$ года.

Критериями включения/исключения для пациентов с АГ являлись:

1. стабильное повышение АД более 140/90 мм рт. ст. в течение не менее 1 года;
2. отсутствие вторичной АГ;
3. возможность отмены антигипертензивных препаратов (в особенности влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, РААС) на срок до 14 дней;
4. отсутствие значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, патологии почек и мочеполовой системы по данным стандартных методов обследования, больших хирургических вмешательств в течение 1 года до включения в исследование, а также отсутствие таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, выраженное ожирение с индексом массы тела $> 40 \text{ кг/м}^2$, печеночная недостаточность или более чем 3-кратное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам с АГ проводились повторные измерения «офисных» значений АД (в соответствии с Европейскими рекомендациями 2013 года), суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием прибора SpaceLabs (SpaceLabs Medical, США) по стандартной методике. Оценка систолического и диастолического центрального аортального давления (ЦАДс и ЦАДд) проводилась с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Сидней, Австра-

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Группа контроля n = 34	Группа пациентов с АГ n = 92	Значение p	Пациенты с АГ 1-й степени n = 24	Пациенты с АГ 2-й степени n = 26	Пациенты с АГ 3-й степени n = 17	Пациенты с РАГ n = 25	Значение p
Средний возраст, годы	49,9 ± 11,4	50,7 ± 12,2	p > 0,05	46,2 ± 11,1	50,2 ± 14,3	51,4 ± 11,3	55,2 ± 10,1	p > 0,05
Пол (м/ж), количество	16/18	46/46	–	13/11	12/14	9/8	12/13	–
Рост, м	1,60 ± 0,06	1,70 ± 0,01	p > 0,05	1,69 ± 0,09	1,68 ± 0,12	1,70 ± 0,08	1,68 ± 0,11	p > 0,05
Масса тела, кг	84,5 ± 16,5	87,5 ± 14,6	p > 0,05	88,4 ± 12,7	84,5 ± 14,9	86,6 ± 16,9	90,5 ± 22,3	p > 0,05
ОТ, см	96,1 ± 15,0	98,0 ± 16,8	p > 0,05	100,0 ± 12,6	94,9 ± 21,0	100,1 ± 14,5	102,3 ± 12,5	p > 0,05
ОБ, см	106,1 ± 12,3	108,2 ± 8,7	p > 0,05	108,7 ± 9,0	108,2 ± 8,4	107,5 ± 9,4	107,6 ± 7,1	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	29,8 ± 5,9	30,1 ± 4,9	p > 0,05	30,6 ± 4,7	29,6 ± 4,5	29,9 ± 5,9	31,5 ± 5,0	p > 0,05
Длительность АГ, годы	–	10,4 ± 9,3	–	7,5 ± 5,6	11,9 ± 10,9	12,3 ± 10,3	21,8 ± 11,1	p < 0,0001
САД, «офисное», мм рт. ст.	113,8 ± 11,0	140,4 ± 23,2	p < 0,0001	127,1 ± 14,1	140,8 ± 15,3	158,4 ± 31,0	164,4 ± 26,5	p < 0,0001
ДАД, «офисное», мм рт. ст.	68,0 ± 7,3	88,5 ± 17,0	p < 0,0001	82,5 ± 10,4	87,5 ± 14,9	98,7 ± 22,9	97,4 ± 21,3	p = 0,007
ПАД, «офисное», мм рт. ст.	45,8 ± 5,9	51,8 ± 15,6	p = 0,001	44,6 ± 14,2	53,3 ± 14,3	59,7 ± 15,8	67,0 ± 16,6	p < 0,0001
ЧСС, «офисные значения», уд/мин	68,2 ± 7,0	72,5 ± 12,1	p = 0,01	72,9 ± 10,6	72,4 ± 13,0	72,0 ± 13,2	75,7 ± 10,6	p > 0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РАГ — резистентная артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

СРАВНЕНИЕ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ТРАДИЦИОННЫХ И «НОВЫХ» МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатель	Группа контроля n = 34	Группа пациентов с различной степенью АГ n = 92	Значение p	Группа пациентов с АГ 1-й и 2-й степени n = 50	Группа п ациентов с АГ 3-й степени и РАГ n = 42	Значение p
Креатинин, мкмоль/л	64,1 ± 7,7	77,2 ± 16,4	p < 0,0001	75,9 ± 12,3	78,7 ± 20,3	p = 0,002
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73 м ²	99,5 ± 9,9	83,0 ± 14,8	p < 0,0001	84,8 ± 14,8	80,9 ± 14,7	p < 0,0001
СКФ_CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	110,0 ± 10,3	90,2 ± 15,4	p < 0,0001	93,1 ± 15,6	86,8 ± 14,5	p < 0,0001
Альбуминурия, г/сут	0	0,09 ± 0,5	p > 0,05	0,008 ± 0,02	0,2 ± 0,8	p > 0,05
Цистатин С, мг/мл	0,82 ± 0,09	0,89 ± 0,14	p = 0,01	0,85 ± 0,12	0,93 ± 0,15	p = 0,002
СКФ_CKD-EPI_CysC, мл/мин/1,73 м ²	105,4 ± 12,1	91,7 ± 17,1	p < 0,0001	95,6 ± 15,9	86,7 ± 14,0	p < 0,0001
СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	109,2 ± 10,2	91,4 ± 15,6	p < 0,0001	96,5 ± 17,6	86,4 ± 15,0	p < 0,0001
NGAL, нг/мл	16,1 ± 17,9	11,7 ± 11,1	p = 0,002	11,2 ± 12,2	12,2 ± 9,8	p > 0,05
KIM-1, пг/мл	1,07 ± 1,20	1,7 ± 1,84	p > 0,05	2,04 ± 1,57	1,50 ± 2,00	p > 0,05
L-FABP, нг/мл	936,4 ± 1455,9	2252,6 ± 1876,7	p > 0,05	2205,1 ± 1564,6	2301,4 ± 2175,9	p = 0,004

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РАГ — резистентная артериальная гипертензия; СКФ_MDRD — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови; СКФ_CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина крови; СКФ_CKD-EPI_CysC — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С крови; СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови.

лия) методом аппланационной тонометрии. Для оценки поражения почек пациентам основной и контрольной групп выполнялись: измерение цистатина С в сыворотке крови проводилось иммунотурбодиметрическим методом с латексным усилением (набор 04975723190 Цистатин С Tinaquant Cystatin C, 96 определений), исследование уровня Кр в сыворотке крови методом Яффе (ручного иммуноферментного анализа), уровня альбуминурии полуколичественным методом при помощи индикаторных тест-полосок, определение маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP (набор НК404 Liver-FABP, FABP1, 192 определения) и KIM-1 (ИФА набор CSB-EL010144HU Human Kidney injury molecule-1, Kim-1 ELISA Kit, 96 определений) методом ручного планшетного иммуноферментного анализа, NGAL в суточной моче — методом фотометрического анализа (набор 1P3725 ARC NGAL, 100 определений). Нормальными значениями цистатина С в возрасте пациентов от 17 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл, а в возрасте старше 65 лет — значения в диапазоне от 0,89 до 3,39 мг/мл. Расчет СКФ проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD [45], CKD-EPI [46, 47].

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводился с помощью программы статистической обработки информации IBM SPSS Statistics версия 20.Ru. Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения $M \pm \sigma$ (где M — среднее, σ — стандартное отклонение) для количественных переменных и в виде n (%) для качественных переменных. Применялись мето-

ды описательной статистики, при сравнении показателей для оценки различий между группами в количественных признаках применялся метод ANOVA с использованием критерия Данна для post-hoc сравнений. Качественные признаки категорий сравнивались с использованием критерия χ^2 . Для оценки связей между изучаемыми признаками вычислялись коэффициенты ранговых корреляций Пирсона и Спирмана. Проводился регрессионный анализ, в том числе метод множественной пошаговой регрессии. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе нашего исследования мы попытались определить, какие из вышеперечисленных маркеров поражения почек могут быть повышены при АГ. Для этого было проведено сравнение средних значений полученных показателей традиционных и «новых» биомаркеров у здоровых лиц и пациентов с АГ. По результатам оценки было продемонстрировано, что пациенты контрольной группы и пациенты с АГ значимо различались по уровню Кр крови, СКФ и альбуминурии (табл. 2).

В то же время у пациентов с АГ отмечался существенно более высокий уровень цистатина С в крови, и его повышение встречалось чаще (11 пациентов с АГ из 92), чем повышение уровня Кр крови (6 пациентов с АГ из 92) и альбуминурии (3 пациента с АГ из 92). Показатели данного биомаркера были ассоциированы с уровнем «офисного» систолического АД (САД) ($r = 0,232$, $p = 0,04$) и длительностью АГ ($r = 0,305$, $p = 0,007$). Аналогичные результаты были получены при проведении множественного регрессионного анализа: «офисное» САД ($\beta = 0,310$, $p = 0,006$) и длительность АГ ($\beta = 0,229$, $p = 0,05$) являлись предикторами значения цистатина С у больных АГ ($R^2 = 0,195$; $F = 7,86$; $p = 0,006$). Кроме того, были выявлены положительные корреляции между уровнем цистатина С в крови и уровнем ЦАДс и ЦАДд (табл. 3). Однако множественный регрессионный анализ показал, что наибольшее влияние на уровень цистатина С в крови оказывает именно уровень ЦАДд ($\beta = 0,224$, $p = 0,04$); ($R^2 = 0,197$; $F = 13,05$; $p < 0,0001$).

С учетом выявленной связи уровня цистатина С в сыворотке крови со многими показателями СМАД у пациентов с АГ (а именно с показателями среднесуточного САД и диастолического АД (ДАД) ($r = 0,246$, $p = 0,03$ и $r = 0,312$, $p = 0,006$ соответственно), среднедневного ДАД ($r = 0,249$, $p = 0,03$), средненочного САД и ДАД ($r = 0,403$, $p < 0,0001$ и $r = 0,346$, $p = 0,003$ соответственно) был проведен множественный регрессионный анализ,

в результате которого было установлено, что значения данного маркера в большей степени определялись уровнем средненочного ДАД ($\beta = 0,469$, $p = 0,03$): $R^2 = 0,220$, $F = 5,08$, $p = 0,03$.

Также было обнаружено, что уровень цистатина С в общей группе пациентов с АГ был ассоциирован с уровнем альбуминурии в суточной моче ($r = 0,498$, $p < 0,0001$).

Как представлено в таблице 2, в группе пациентов с АГ по сравнению с группой контроля отмечались существенно более низкие показатели СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С крови (СКФ_СКД-EPI_CysC) и показатели СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови (СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr). При проведении корреляционного анализа была отмечена связь между снижением показателей СКФ_СКД-EPI_CysC и СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr с увеличением длительности АГ ($r = -0,370$, $p = 0,001$ и $r = -0,385$, $p = 0,001$ соответственно) и уровня «офисного» САД ($r = -0,233$, $p = 0,04$ и $r = -0,254$, $p = 0,02$ соответственно). Однако при множественном регрессионном анализе было установлено, что наибольшее влияние на значения СКФ_СКД-EPI_CysC оказывали возраст ($\beta = -0,607$, $p < 0,0001$) и уровень «офисного» ДАД ($\beta = -0,228$, $p = 0,02$), ($R^2 = 0,339$, $F = 30,41$, $p < 0,0001$). То же было отмечено и для показателей СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr: возраст ($\beta = -0,626$, $p < 0,0001$) и уровень «офисного» ДАД ($\beta = -0,284$, $p = 0,005$) являлись предикторами значений СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr у больных АГ: $R^2 = 0,368$, $F = 30,91$, $p < 0,0001$. Кроме того, у пациентов с АГ с увеличением показателей среднесуточного САД и ЦАДс было отмечено снижение значений СКФ_СКД-EPI_CysC и СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr (табл. 3).

При сравнении показателей NGAL в суточной моче обращало на себя внимание, что в группе контроля наблюдались более высокие показатели данного биомаркера по сравнению с группой пациентов с АГ (табл. 2), однако в группе пациентов с АГ наблюдалась положительная корреляция между уровнем NGAL в моче и длительностью АГ ($r = 0,268$, $p = 0,01$).

Сравнительный анализ показателей L-FABP в суточной моче не выявил значимых различий между группой здоровых лиц и пациентов с АГ. В группе пациентов с АГ уровень L-FABP в моче положительно коррелировал с уровнем «офисного» САД и ДАД ($r = 0,361$, $p = 0,003$ и $r = 0,403$, $p = 0,001$ соответственно), с уровнем ЦАДс и ЦАДд ($r = 0,431$, $p < 0,0001$ и $r = 0,434$, $p < 0,0001$ соответственно), с уровнем альбуминурии в суточной

**СВЯЗЬ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК С ОСНОВНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель СМАД/Новые биомаркеры	САД ₂₄ , мм рт. ст.	ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	ЦАДс, мм рт. ст.	ЦАДд, мм рт. ст.
Цистатин С, мг/мл	r = 0,246, p = 0,03	r = 0,240, p = 0,04	r = 0,312, p = 0,006	r = 0,230, p = 0,04
КИМ-1, пг/мл	—	—	—	r = 0,308, p = 0,05
L-FABP, нг/мл	r = 0,339, p = 0,006	—	r = 0,431, p < 0,0001	r = 0,434, p < 0,0001
СКФ_CKD-EPI_CysC, мл/мин/1,73 м ²	r = -0,312, p = 0,007	—	r = -0,293, p = 0,01	—
СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	r = -0,283, p = 0,01	—	r = -0,324, p = 0,004	—

Примечание: СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЦАД — центральное артериальное давление; СКФ_CKD-EPI_CysC — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови; СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови.

моче ($r = 0,975$, $p < 0,0001$). Кроме того, отмечено нарастание уровня L-FABP в моче при увеличении многих показателей СМАД: среднесуточного САД ($r = 0,339$, $p = 0,006$), среднедневного САД и ДАД ($r = 0,269$, $p = 0,02$ и $r = 0,329$, $p = 0,007$ соответственно), средненочного САД и ДАД ($r = 0,386$, $p = 0,001$ и $r = 0,399$, $p = 0,001$).

Также не было получено значимых различий между уровнем КИМ-1 в моче у пациентов с АГ и здоровых лиц (табл. 2). Взаимосвязей между показателями КИМ-1 и значениями «офисных» показателей АД и СМАД проследить не удалось, однако при проведении множественного регрессионного анализа была установлена взаимосвязь данного биомаркера с показателями среднесуточного ДАД ($\beta = 0,671$, $p = 0,002$): $R^2 = 0,450$, $F = 13,08$, $p = 0,002$. Положительная корреляция была выявлена между уровнем КИМ-1 в моче и уровнем ЦАДд (табл. 3), с уровнем альбуминурии в суточной моче ($r = 0,665$, $p < 0,0001$).

На втором этапе нашего исследования для того, чтобы выявить, какие из изучаемых нами биомаркеров окажутся способными диагностировать самые ранние стадии поражения почек при АГ, мы рассмотрели наличие повышения маркеров в зависимости от степени и длительности АГ.

В зависимости от степени АГ пациенты в изучаемой группе были разделены на 4 подгруппы (пациенты с АГ 1-й, 2-й и 3-й степени и пациенты с резистентной АГ, РАГ). Количество пациентов с АГ 1-й степени составило 24 (26%), с АГ 2-й степени — 26 (28,2%), с АГ 3-й степени — 17

(18,4%), а также 25 человек (27,1%) — с РАГ. Пациенты в изучаемых группах значимо не различались по возрасту, полу, массе тела, росту, индексу массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), соотношению ОТ/ОБ, показателям частоты сердечных сокращений. Однако в группе с РАГ чаще встречалось ожирение 3-й степени с преобладанием андроида типа, которое преимущественно отмечалось у мужчин.

Пациенты с разными степенями АГ существенно различались по данным «офисных» значений САД ($p < 0,0001$), ДАД ($p = 0,007$) и данным СМАД: среднесуточных САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,001$), среднедневных САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,005$) и средненочных показателей САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,004$). Также выявлены различия по уровню ЦАДс и ЦАДд: АГ 1-й степени — 121/85 мм рт. ст., АГ 2-й степени — 131/90 мм рт. ст., АГ 3-й степени 149/98 мм рт. ст., РАГ — 155/101 мм рт. ст. ($F = 13,67$, $p < 0,0001$ и $F = 4,75$, $p = 0,004$ соответственно). В группе с РАГ наблюдались наиболее высокие значения показателей СМАД и ЦАД.

Однако при проведении анализа полученных результатов по данным стандартных и «новых» биомаркеров значимых различий у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени получено не было, поэтому решено было объединить пациентов в группу с начальной АГ (1-й и 2-й степени) и в группу с тяжелой АГ (АГ 3-й степени и РАГ).

У пациентов в изучаемых группах с увеличением степени тяжести АГ происходило значимое нарастание концентрации креатинина крови, что

чаще встречалось у пациентов с АГ 3-й степени и РАГ (табл. 2), однако его значения оставались в пределах нормальных значений.

По данным полученных значений СКФ, рассчитанной по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови (СКФ_MDRD), было отмечено снижение функции почек у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени с дальнейшим ухудшением у пациентов с тяжелой АГ, однако по данным СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом уровня креатинина крови (СКФ_CKD-EPI), ухудшение ренальной функции отмечалось только у пациентов с АГ тяжелой степени (табл. 2).

Значимых различий между показателями альбуминурии у пациентов с АГ с ухудшением степени тяжести АГ выявлено не было, повышение данного показателя наблюдалось только у пациентов с АГ 3-й степени и РАГ (табл. 2).

При анализе уровня цистатина С у пациентов с различной степенью тяжести АГ было обнаружено значимое увеличение данного показателя уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению с контрольной группой с постепенным увеличением его значений у больных с тяжелой АГ (табл. 2). В том числе прослеживалась связь уровня цистатина С с показателями среднесуточного САД и ДАД ($r = 0,445$, $p = 0,006$ и $r = 0,408$, $p = 0,01$ соответственно), ЦАДд ($r = 0,384$, $p = 0,02$) у пациентов с тяжелой АГ. Кроме того, в этой группе пациентов, так же, как и в группе пациентов с АГ 2-й степени, уровень цистатина С в сыворотке крови был ассоциирован с уровнем суточной альбуминурии ($r = 0,611$, $p = 0,003$ соответственно).

Снижение показателей СКФ_CKD-EPI_CysC и СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr, а также их взаимосвязь с длительностью АГ ($r = -0,314$, $p = 0,04$ и $r = -0,368$, $p = 0,02$ соответственно) и среднесуточным САД ($r = -0,357$, $p = 0,03$ и $r = -0,315$, $p = 0,04$ соответственно) были выявлены только у пациентов с АГ 3-й степени и РАГ.

Сравнительный анализ средних значений уровня NGAL и KIM-1 в моче не показал существенных различий у пациентов с нарастанием степени тяжести АГ, однако, в группе с АГ 2-й степени наблюдалась взаимосвязь уровня KIM-1 в моче с показателями ЦАДд ($r = 0,755$, $p = 0,03$), а в группе пациентов с АГ 3-й степени и РАГ уровень KIM-1 в моче был ассоциирован с уровнем «офисного» САД и ДАД ($r = 0,504$, $p = 0,04$ и $r = 0,551$, $p = 0,006$ соответственно), среднесуточного ДАД ($r = 0,391$, $p = 0,04$), ЦАДс и ЦАДд ($r = 0,438$, $p = 0,03$ и $r = 0,561$, $p = 0,005$ соответственно).

Значимое увеличение уровня L-FABP в моче было отмечено в группе с АГ 1-й и 2-й степени

по сравнению с группой контроля, и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ. В группе пациентов с тяжелой АГ отмечалась ассоциация уровня L-FABP в моче с показателями «офисного» САД и ДАД ($r = 0,479$, $p = 0,03$ и $r = 0,530$, $p = 0,02$ соответственно), среднесуточного САД и ДАД ($r = 0,666$, $p < 0,0001$ и $r = 0,448$, $p = 0,009$ соответственно) и длительностью АГ ($r = 0,456$, $p = 0,03$), а также с показателями ЦАДс ($r = 0,645$, $p = 0,003$), ЦАДд ($r = 0,547$, $p = 0,01$) и суточной альбуминурии ($r = 0,978$, $p < 0,0001$).

В зависимости от длительности АГ пациенты были разделены на 3 подгруппы (пациенты с длительностью АГ от 1 года до 10 лет, от 11 лет до 20 лет, более 20 лет). Однако при проведении сравнительного анализа данные пациенты значимо различались по возрасту, и в связи с этим происходило закономерное снижение СКФ_MDRD, СКФ_CKD-EPI, СКФ_CKD-EPI_CysC и СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr и соответственно — повышение уровня цистатина С с увеличением длительности АГ. При этом стоит отметить, что некоторое снижение СКФ_MDRD происходило у пациентов с длительностью АГ от 1 года до 10 лет, что не отмечалось при анализе показателей СКФ_CKD-EPI. Изменение уровня креатинина крови, альбуминурии, NGAL, KIM-1 и L-FABP мочи с увеличением длительности АГ выявлено не было.

Обсуждение

Ранняя диагностика поражения почек является важным элементом в обследовании пациентов с АГ, и в настоящее время все внимание исследователей обращено к поиску наиболее ранних и высокочувствительных маркеров поражения почек у таких пациентов, так как формирование гипертонической нефропатии ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска за счет ускорения развития и прогрессирования ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшением прогноза [48, 49].

В настоящей работе мы попытались продемонстрировать модель раннего повреждения почек на примере пациентов с различной степенью тяжести АГ. На наш взгляд, применение некоторых из изученных нами биомаркеров может быть вполне оправданным для выявления поражения почек уже на самых ранних стадиях АГ.

Согласно полученным результатам стандартные маркеры повреждения почек (Кр, альбуминурия) не совсем четко отражают повреждение почек на ранних стадиях АГ. Несмотря на нарастание уровня креатинина крови с увеличением степени тяжести АГ, его значения оставались в пределах

нормы. Значимого повышения показателей альбуминурии не наблюдалось у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, а появлялось только у пациентов с АГ тяжелой степени, что может свидетельствовать о том, что данный маркер не отражает начальные изменения почек при АГ. Кроме того, стоит отметить, что было выявлено снижение показателей СКФ_MDRD ниже нормальных значений уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и длительностью до 10 лет, однако показатели СКФ_CKD-EPI у пациентов этой категории оставались в пределах нормальных значений, что еще раз подтверждает, что расчет СКФ по формуле СКD-EPI дает более точные результаты оценки функции почек. Было продемонстрировано, что формула MDRD занижает значения СКФ у лиц без ХБП, а расчет СКФ по формуле СКD-EPI повышает точность расчетов в области значений 60–90 мл/мин/1,73 м² и в настоящее время рекомендуется к применению в качестве скринингового метода оценки СКФ [50, 51].

При проведении анализа полученных данных по новым биомаркерам уровень цистатина С в крови был значительно выше у пациентов с АГ по сравнению с группой контроля. Нарастание концентрации уровня цистатина С по сравнению с группой здоровых лиц было отмечено уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и далее ее увеличение по мере нарастания степени тяжести АГ. Кроме того, повышение цистатина С встречалось намного чаще, чем повышение уровня Кр крови и альбуминурии у пациентов с АГ. При этом повышение цистатина С в крови у пациентов с АГ ассоциировано с увеличением показателей АД, как периферического, так и центрального. Это согласуется с некоторыми литературными данными, свидетельствующими об ассоциации сывороточного цистатина С с показателями повышенного АД у пациентов с АГ [52–54]. По данным расчетных СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr, у пациентов с АГ наблюдалось значимое снижение СКФ по сравнению с группой здоровых лиц, несмотря на то, что средние показатели СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr оставались в пределах нормальных значений в обеих исследуемых группах. При более детальном анализе у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени не отмечалось значимого ухудшения функции почек, однако в группах пациентов с АГ 3-й степени и РАГ данные показатели были снижены, и наиболее низкие значения СКФ наблюдались в группе с РАГ. Это может свидетельствовать о том, что сывороточный цистатин С является надежным маркером СКФ с очень высокой диагностической точностью. В пользу этого утверждения говорят результаты многочисленных исследований, в которых авторы утверждают, что сочетанное определение креатини-

на и цистатина С в сыворотке крови является более точным методом определения стадии ХБП, улучшает стратификацию риска по прогрессированию ХБП и смертности от данной патологии [55–57]. Кроме того, измерение цистатина С в сыворотке крови может быть лучшим параметром для оценки СКФ, особенно для обнаружения умеренного снижения СКФ у пациентов с первичной гипертензией [58]. Определение СКФ_CysC на ранних стадиях гипертензии — более надежный метод, чем определение клиренса Кр, так как нередко гиперфильтрация при гипертензии предшествует появлению альбуминурии [59]. Стоит также отметить, что методы расчета СКФ_CKD-EPI как по уровню Кр крови, так и по уровню цистатина С крови являются одинаково точными, однако в текущих рекомендациях по диагностике ХБП определение цистатина С предлагается использовать при уже существующем поражении почек (при снижении расчетной СКФ по уровню Кр в диапазоне 45–59 мл/мин/1,73 м², но без маркеров повреждения почек (альбуминурии и других), или когда применение Кр для оценки фильтрации имеет ограничения [51].

По результатам проведенного нами исследования уровень NGAL в суточной моче не оказался более ранним в диагностике поражения почек при АГ по сравнению с традиционными маркерами. Значения данного биомаркера оказались выше в группе контроля, чем в группе пациентов с АГ. Кроме того, не было выявлено существенных различий в значениях данного биомаркера у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и пациентов с АГ тяжелой степени, несмотря на выявленную взаимосвязь увеличения уровня NGAL в моче с ростом длительности АГ у пациентов. Результаты зарубежных исследований по повышению уровня NGAL при АГ также достаточно противоречивы. В ряде исследований сообщается о том, что данный маркер может быть полезен для определения ХБП в результате АГ: выявлено его повышение в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [44, 24]. Другие авторы утверждают, что повышение уровня NGAL в крови и его ассоциация с уровнем Кр крови наблюдается при уже существующей ХБП у пациентов с АГ и сахарным диабетом [60]. Однако стоит отметить, что определение уровня NGAL у пациентов в перечисленных исследованиях проводилось только в сыворотке крови, а не в моче. Согласно литературным данным, повышение концентрации уровня NGAL в плазме крови коррелирует с его приростом в моче, но не отражает истинного повреждения почек, так как значительная его часть поступает из экстраренальных источников [61]. Тем не менее существуют литературные

данные о повышении секреции данного маркера и в моче, в частности при начальной АГ у детей [23], тогда как в другом проведенном исследовании при измерении экскреции мочевого NGAL у пациентов с РАГ его уровень не отличался от уровня группы контроля [62]. В свою очередь в одном из экспериментальных исследований только комбинация АГ и гипергликемии (но не каждый фактор независимо друг от друга) явилась причиной увеличения мочевой секреции NGAL у крыс в отсутствие других признаков повреждения почек [63]. Таким образом, для исследования значимости данного биомаркера поражения почек при АГ требуются дальнейшие проспективные исследования с использованием большой выборки пациентов.

Уровень KIM-1 в моче в нашем исследовании также не показал значимого увеличения у пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц. Более того, его уровень оказался выше у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению с уровнем у пациентов с АГ тяжелой степени. Однако стоит отметить, что именно в группе с тяжелой АГ уровень KIM-1 в моче был ассоциирован с увеличением показателей периферического и центрального АД и уровнем альбуминурии. В настоящее время существуют многочисленные данные как экспериментальных, так и клинических исследований, подтверждающие увеличение мочевого KIM-1 при наличии и прогрессировании АГ и гипертонической нефропатии [12, 32–34, 64].

Несмотря на отсутствие значимых различий уровня L-FABP в моче между группой контроля и группой пациентов с АГ, было выявлено значимое повышение уровня L-FABP в моче уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению с группой здоровых лиц и дальнейшее его увеличение с ростом степени тяжести АГ. Кроме того, были выявлены ассоциации данного биомаркера с уровнем «офисных» значений САД и ДАД, длительностью АГ, среднесуточных и средненочных значений САД и ДАД, а также уровнем ЦАДс и ЦАДд, что отмечалось уже на ранних стадиях АГ и достигало максимума при РАГ. В зарубежной литературе встречаются лишь отдельные исследования о повышении уровня L-FABP у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами [43]. Однако, учитывая, что ключевую роль в возникновении АГ и ХБП играет активация РААС, многими исследователями как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях была отмечена связь уровня L-FABP в моче и повышенной активности РААС, что говорит в пользу его специфичности как раннего биомаркера повреждения почек при АГ [65–69]. Доказательством принадлежности данного биомаркера

к маркерам почечного повреждения служит и его ассоциация с уровнем альбуминурии в суточной моче, что наблюдалось в общей группе пациентов с АГ и в группе с РАГ, что согласуется с данными экспериментальных исследований [70, 71]. Таким образом, уровень L-FABP в моче отражает раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани, в частности и при гипертонической нефропатии.

Выводы

1. Расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ дает более точные результаты оценки функции почек и рекомендуется к применению как наиболее пригодный скрининговый метод оценки СКФ, а сочетанное определение креатинина и цистатина С в сыворотке крови является более надежным методом определения стадии ХБП, улучшает стратификацию риска по прогрессированию ХБП, в том числе гипертонической.

2. Уровень L-FABP в моче может рассматриваться как наиболее ранний биомаркер поражения почек при АГ, отражающий прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани вследствие повышения уровня АД.

Финансирование / Financial support

Анализ данных и подготовка статьи к публикации проведены при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14. W02.18.5508-НШ от 17.01.2018). / The data analysis and the publication were supported by the Grant of the President of Russian Federation for the Leading Scientific Schools of Russia НШ-5508.2018.7 (agreement № 14. W02.18.5508-НШ, 17.01.2018).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2934–2941.
2. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1616–1622.
3. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ).

- Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova EV, Dolgusheva IuA, Zhernakova IuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Iarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Sistemnye Gipertenzii* = Systemic Hypertension. 2015;12(3):9–24. In Russian].
4. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purification*. 2010;29(4):357–365. doi:10.1159/000309421
 5. Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, Bishara B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a novel biomarker for acute kidney injury. *Harefuah*. 2011;150(2):111–116.
 6. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth*. 2012;109(6):843–850. doi:10.1093/bja/aes357
 7. Kamijo-Ikemoni A, Sugaya T, Kimura K. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2006;374(1–2):1–7.
 8. 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):337–344. doi:10.2215/CJN.03530708
 9. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(6):469–479. doi:10.1053/j.ackd.2010.09.002
 10. 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):265–273. doi:10.2215/CJN.04830610
 11. 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):255–258. doi:10.1159/000143726
 12. 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–F1483. doi:10.1152/ajprenal.00619.2009
 13. 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):378–384. doi:10.1016/j.jash.2011.03.003
 14. 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):54–59. doi:10.5935/abc.20130210
 15. 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
 16. 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):287–292.
 17. 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):408–415.
 18. 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):582–588.
 19. 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.
 20. 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].
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. Aksan G, İnci S, Nar G, Siğirci 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–E62.
 25. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, Sabbiseti 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
 26. Leoncini G, Mussap M, Viazzi 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):1951–1956. doi:10.1016/j.cca.2011.06.043
 27. 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
 28. 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;5(12):2329–2337. doi:10.2215/CJN.01910310
 29. 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
 30. Hisamichi M, Kamijo-Ikemoni 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*. 2017;22(1):5–13. doi:10.3109/1354750X.2016.1153723
 31. 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

32. 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):100–109. doi:10.1038/hr.2013.99
33. 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
34. Kadioglu T, Uzunlulu M, Yigit Kaya S, Oguz A, Ggonenli 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):456–461.
35. 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
36. 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
37. Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Nakao K. Disease biomarkers for CKD. *Nihon Rinsho*. 2012;70(5):864–868.
38. 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
39. 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
40. 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):2096–2106. doi:10.2353/ajpath.2009.080780
41. 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):148–156. doi:10.1159/000214210
42. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kawata T, Ota A, Tatsunami S et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(3):691–696. doi:10.2337/dc10-1392
43. 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.
44. 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):625–628. doi:10.1080/08860220802134607
45. 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):461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
46. 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
47. 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):555–562. doi:10.1038/ki.2010.462
48. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевальде С. В., Ефремовцева М. А. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [Moiseev VC, Mukhin NA, Kobalava JD, Bobkova IN, Villevalde SV, Efremovtseva MA et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(112):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. In Russian].
49. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in nondialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):490–96. doi:10.1093/ndt/gft321
50. 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 in laboratory diagnostics (part 1). *Kliniko-laboratorniy Konsilium = Clinical and Laboratory Consilium*. 2010;5(1):25–31. In Russian].
51. KGIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150. doi:10.1038
52. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K et al. Serum cystatin C level is marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2003;26(11):895–899.
53. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens*. 2006;19(9):939–946.
54. Mena C, Robles NR, de Prado JM, Gallego FG, Cidoncha A. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):185–90. doi:10.1016/j.ejim.2010.01.016
55. Rogacev KS, Pickering JW, Seiler S, Zawada AM, Emrich I, Fliser D et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):348–55. doi:10.1093/ndt/gft422
56. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 2015;438:350–357. doi:10.1016/j.cca.2014.08.039
57. Teo BW, Sabanayagam C, Liao J, Toh QC, Saw S, Wong TY et al. Comparison of CKD-EPI cystatin C and creatinine glomerular filtration rate estimation equations in Asian Indians. *Int J Nephrol*. 2014;2014:746497. doi:10.1155/2014/746497
58. Ozer BA, Dursun B, Baykal A, Gultekin M, Suleymanlar G. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? *Ren Fail*. 2005;27(3):247–53.
59. 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):309–314. doi:10.1159/000235949
60. 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):70–74. doi: 10.3109/13813455.2016.1140212
61. Кузьмин О. В., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью

почек. *Нефрология*. 2017;21(2):24–32. [Kuzmin OB, Zhezha VV, Belaynin VV, Buchneva NV, Landar LN, Serdyuk SV. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP IN chronic kidney disease patients. *Nefrologiya = Nephrology*. 2017;21(2):24–32. In Russian].

62. 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):821–825.

63. Blázquez-Medela AM, García-Sánchez O, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, Montero MJ, Martínez-Salgado C et al. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats. *PLoS One*. 2014;9(8): e105988. doi:10.1371/journal.pone.0105988. eCollection 2014

64. Blázquez-Medela AM, García-Sánchez O, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, Montero MJ, Martínez-Salgado et al. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats. *PLoS One*. 2014;9(8): e105988. doi:10.1371/journal.pone.0105988.

65. Przybyłowski P, Malyszko J, Kozłowska S, Malyszko JS. Kidney injury molecule-1 correlates with kidney function in heart allograft recipients. *Transplant Proc*. 2011;43(8):3061–3. doi:10.1016/j.transproceed.2011.08.049

66. 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

67. 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): F655–F663. doi:10.1152/ajprenal.00460.2013

68. 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): F114–F121. doi:10.1152/ajprenal.00469.2014

69. 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):662–672. doi:10.1080/10641960802443373

70. 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):790–796. doi:10.1111/j.1365–2362.2010.02319.x

71. 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):2096–2106. doi:10.2353/ajpath.2009.080780

72. Tanaka T, Doi K, Maeda-Mamiya R, Negishi K, Portilla D, Sugaya T et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol*. 2009;174(4):1203–1211. doi:10.2353/ajpath.2009.080511

Информация об авторах

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

Юдина Юлия Сергеевна — аспирант очной формы обучения, младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ионов Михаил Васильевич — аспирант очной формы обучения, младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

Авдонина Наталья Георгиевна — старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИО артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО.

Author information

Svetlana A. Mironova, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Yulia S. Yudina, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Michael V. Ionov, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Translational Medicine Institute of the ITMO University;

Natalia G. Avdonina, MD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Elena U. Vasil'eva, Head, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 615.225:616.12-008.331.1

Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос»

С. В. Селезнев, С. С. Якушин

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия

Контактная информация:

Селезнев Сергей Владимирович,
ФГБОУ ВО РязГМУ
Минздрава России,
ул. Высоковольная, д. 9,
Рязань, Россия, 390026
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

Статья поступила в редакцию
20.02.18 и принята к печати 14.04.18.

Резюме

Цель исследования — оценить антигипертензивную эффективность назначения периндоприла аргинина и индапамида ретард в режиме хронотерапии у пациентов с ночной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В региональную программу «Хронос» открытого, многоцентрового, observationalного, несравнительного исследования включено 196 пациентов с ночной АГ. В обследование были включены больные АГ 2-й степени (59,4%) и 3-й степени (40,6%). При включении в программу вместо текущей антигипертензивной терапии назначался периндоприл аргинин 10 мг на ночь и индапамид-ретард 1,5 мг утром. Длительность наблюдения составила 3 месяца, контроль эффективности и переносимости терапии проводился через 2 недели, 1 и 3 месяца лечения. Измерение артериального давления (АД) проводили методом Короткова. Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. **Результаты.** В дневные часы медиана систолического АД при включении составила 165,5 (160; 180) мм рт. ст., диастолического АД — 100 (90; 100) мм рт. ст. На фоне лечения периндоприла аргинином и индапамидом ретард уже через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение АД как в дневные, так и в вечерние часы, положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения в программе «Хронос». 7 пациентам, которые не достигли целевого АД через 1 месяц приема комбинированной терапии, дополнительно назначались антигипертензивные препараты других классов. **Выводы.** У всех участников программы выявлено снижение АД как в утреннее, так и в вечернее время. У 73% пациентов отсутствовали утренние подъемы АД. В 60% случаях удалось нормализовать АД у пациентов с резистентной до этого АГ. Переносимость периндоприла аргинина в сочетании с индапамидом ретард хорошая.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хрономедицина, периндоприл, индапамид

Для цитирования: Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос». Артериальная гипертензия. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245

Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study “Chronos”

C. V. Seleznev, S. S. Yakushin

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author:

Sergey V. Seleznev,
Ryazan State Medical University,
9 Vysokovoltynaya street,
Ryazan, Russia, 390026
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

Received 20 February 2018;
accepted 14 April 2018.

Abstract

Objective. To assess the antihypertensive efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension (HTN). **Design and methods.** In the regional program “Chronos” of the open, multicenter, observational, non-controlled study, we included 196 patients with nocturnal hypertension (2nd degree — 59,4%; 3rd degree — 40,6%). Upon inclusion, instead of the previous therapy the patients received 10 mg perindopril arginine at night and 1,5 mg indapamide retard in the morning. The follow-up was 3 months, the efficiency and tolerability were assessed in 2 weeks, 1 and 3 months of therapy. Blood pressure (BP) was measured by Korotkoff method. Statistical analysis was performed with the use of the programs Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. **Results.** At baseline, daytime median systolic BP was 165,5 (160; 180) mmHg, diastolic BP was 100 (90; 100) mmHg. After 2 weeks of treatment by perindopril arginine and indapamide retard, both daytime and nocturnal BP decreased ($p < 0,05$). The positive changes maintained for the whole follow-up period. Seven patients did not achieve target BP 1 month later. In these cases, additional therapy (other drug class medications) was prescribed. **Conclusion.** All patients demonstrated both daytime and nighttime BP decrease. In 73% patients there was no morning BP rise anymore. In 60% BP was normalized in patients who had been considered resistant. The combination therapy was well-tolerated.

Key words: hypertension, antihypertensive treatment, chronomedicine, perindopril arginine, indapamide

For citation: Seleznev CV., Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study “Chronos”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих медицинских проблем в Российской Федерации [1]. Согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ РФ-2012, распространенность АГ в нашей стране составляет 43,5% и ожидается дальнейший рост ее встречаемости [2].

Опасность повышенного артериального давления (АД) заключается в увеличении числа таких

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевания периферических артерий, а также тяжелой патологии почек [3].

Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений АГ начинает расти с относительно низких значений АД (для систолического АД с 110–115 мм рт. ст., для диастолического АД — с 70–75 мм рт. ст.), поэтому чрезвычайно важен

строгий контроль АД у пациентов с АГ. К сожалению, только лишь около четверти всех пациентов с АГ достигают целевых показателей АД [1].

Обычный подход к лечению АГ основан на концепции обмена веществ, при котором не учитываются биоритмы и их влияние на различные процессы, протекающие в организме человека.

В настоящее время активно развивается хрономедицина — раздел хронобиологии, целью которой является улучшение имеющихся и разработка новых методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний с учетом биоритмов организма человека. Хронотерапия — наиболее важная часть хрономедицины, основная задача которой — разработка методов влияния на заболевание с учетом индивидуальных хронобиологических характеристик пациента [4]. Существует такое понятие, как «циркадианный ритм» [5], продолжительность одного периода колебания которого составляет около 24 часов. Большинство всех биологических процессов меняется соответственно периодам сна и бодрствования, продолжительности светового дня [6]. Нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса, получая информацию от сетчатки глаза, управляют выработкой мелатонина в эпифизе, подстраиваясь под внешние световые сигналы [7]. Мелатонин, являясь главным эндогенным регулятором биологических ритмов, продуцируется преимущественно ночью [7]. Он стимулирует продукцию оксида азота и ингибирует его разрушение, активизирует парасимпатическую нервную систему, действует на специфические мелатониновые рецепторы в периферических сосудах и центральной нервной системе, в связи с чем снижает АД [8].

Сердечно-сосудистая система очень значительно изменяет свою активность в течение дня. АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) существенно изменяются в зависимости от времени суток, периодов активности индивидуума [9]. Изменения АД в течение суток являются двухфазными и зависят от различных факторов, внешних и внутренних [10]. Внутренние факторы: активность автономной нервной системы, уровень мелатонина, кортизола, ренина, вазоактивного интестинального пептида, предсердного натрийуретического пептида [11]. Внешними факторами являются: физическая и умственная активность, эмоции, прием пищи, сон или бодрствование [12].

Нарушение циркадианного ритма может иметь значимый вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, особенно АГ.

Наиболее часто используемым критерием диагностики АГ и фактором риска сердечно-сосудистых событий является офисное АД. Но даже неоднократ-

ное измерение АД медицинским работником не дает информации о суточном профиле АД, эффективности лечения и вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений [13, 14]. Этого недостатка лишено суточное мониторирование АД (СМАД). При помощи СМАД возможны оценка двухфазного колебания уровня АД в течение суток и определение степени ночного снижения АД, особенно систолического АД во время сна.

Именно систолическому АД, измеренному во время сна, в последние годы придается все большее значение. В ряде исследований продемонстрировано, что данный показатель является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15], а также хронической болезни почек [16].

При помощи СМАД возможно определение такого показателя, как утренний подъем АД [17]. Он представляет собой разность между утренним АД (среднее АД в течение первых 2 часов после пробуждения) и самым низким АД во время сна (среднее среди 3 измерений во время сна — самого низкого АД и измерением до и после). Увеличение данного показателя статистически значимо коррелирует с частотой поражения органов-мишеней и возникновением сердечно-сосудистых событий [18, 19].

Нормализация данного показателя при помощи длительно действующих антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП) в монотерапии или в комбинации приводит к снижению сердечно-сосудистого риска [20].

Исследования, в которых изучались преимущества хронотерапии АГ, продемонстрировали клинически значимые различия в эффективности и безопасности АГП в зависимости от времени их приема: утром или вечером [21]. Прием лекарственных препаратов, снижающих АД, перед сном позволяет снизить АД ночью. Так как патологические изменения АД ночью имеют большое значение, это позволяет уменьшить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Так как уровень АД ночью больше всего зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), АГП, влияющие на РААС, наиболее эффективны при приеме перед сном [22]. Наиболее часто используемыми в Российской Федерации блокаторами РААС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [23].

Одним из самых изученных иАПФ является периндоприл (Престариум, Les Laboratoires SERVIER, Франция). Периндоприл активно взаимодействует с АПФ. Константа ингибирования АПФ перин-

доприлом выше, чем у многих других иАПФ, что обуславливает его влияние на органы-мишени, способность проникновения в стенку сосудов и атеросклеротическую бляшку, возможность коррекции эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [24]. Для периндоприла было доказано снижение риска развития повторного инсульта [22], микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, диабетической нефропатии [20]. Периндоприл улучшает прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца [24], что связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [25]. Более того, периндоприл эффективно снижает ночное АД при назначении перед сном [26].

По данным исследования ПИФАГОР, наиболее часто врачами используется комбинация периндоприла и индапамида [27]. Эффективность этой комбинации изучена во многих международных и российских клинических исследованиях [28–33].

Цель исследования — оценить антигипертензивную эффективность назначения периндоприла аргинина и индапамида ретард у пациентов с ночной АГ.

Материалы и методы

В региональную программу «Хронос», в открытое, многоцентровое, обсервационное, несравнительное исследование включено 196 пациентов с ночной АГ. Приняли участие 35 врачей амбулаторно-поликлинического звена из 4 городов Российской Федерации: Рязань, Липецк, Тула, Тамбов.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие, наличие

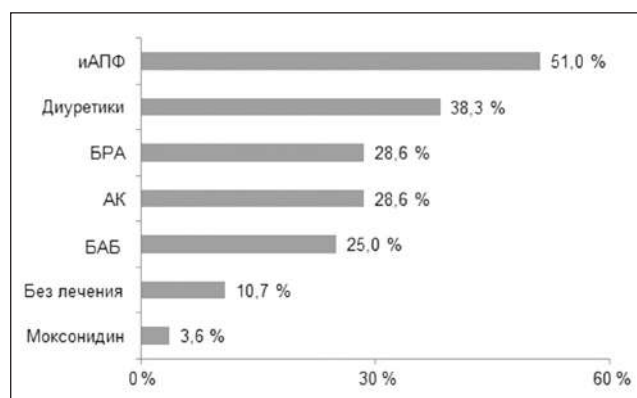
ночной АГ (по данным измерения АД сразу после пробуждения): систолическое АД > 160 мм рт. ст., диастолическое АД > 90 мм рт. ст. на приеме у врача на фоне любой предшествующей терапии или ее отсутствия. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость или противопоказания к назначению периндоприла, индапамида, симптоматическая АГ, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 месяцев, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, сахарный диабет 1-го типа или декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.

В обследование были включены больные АГ 2-й степени (59,4%) и 3-й степени (40,6%). Средний возраст наблюдаемых больных составил 60,0 (11,5) года, из них 75 (38,3%) — мужчины. Длительность АГ в среднем составила 12,1 (4,3) года.

При включении в программу вместо текущей антигипертензивной терапии назначался периндоприл аргинин (Престариум А, Les Laboratoires SERVIER, Франция) 10 мг на ночь и индапамид ретард (Арифон ретард, Les Laboratoires SERVIER, Франция) 1,5 мг утром. Длительность наблюдения составила 3 месяца, контроль эффективности и переносимости терапии проводился через 2 недели, 1 и 3 месяца лечения.

Пациенты приходили на визит к врачу утром с 8 до 10 часов. Измерение АД проводили методом Короткова по методологии, описанной в действующих рекомендациях [1]. В день визита больной принимал АГП сразу после измерения АД врачом. Для самоконтроля АД пациентам выдавался специальный дневник, в который больной обязательно

Рисунок 1.
Исходная антигипертензивная терапия



Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II 1-го типа; АК — антагонист кальция; БАБ — бета-блокатор.

Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных антигипертензивных препаратов АГП при включении в программу «Хронос»

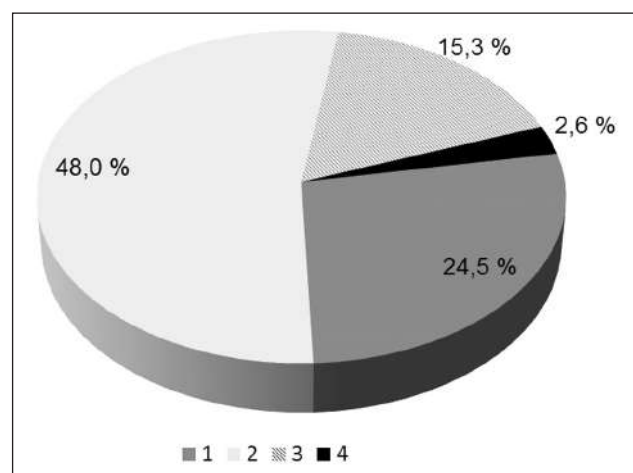
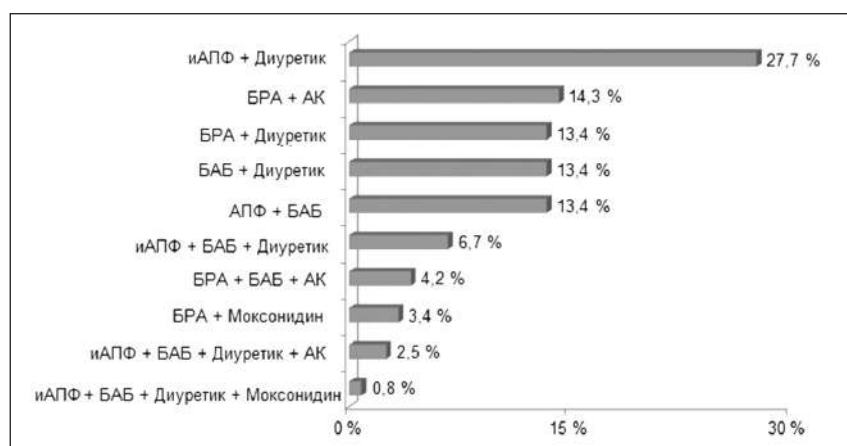


Рисунок 3. Наиболее распространенные комбинации антигипертензивных препаратов



но фиксировал самостоятельно измеренное АД в вечернее время в день посещения врача. Было принято решение величину утреннего подъема АД косвенно оценивать на основании АД, измеренного утром.

Сопутствующее лечение определялось лечащим врачом.

Критериями эффективности являлись:

- контроль АД через 1, 2 и 3 месяца терапии;
- снижение систолического АД, диастолического АД;

- достижение целевого уровня АД;
- отсутствие утренних подъемов АД;
- частота развития нежелательных явлений.

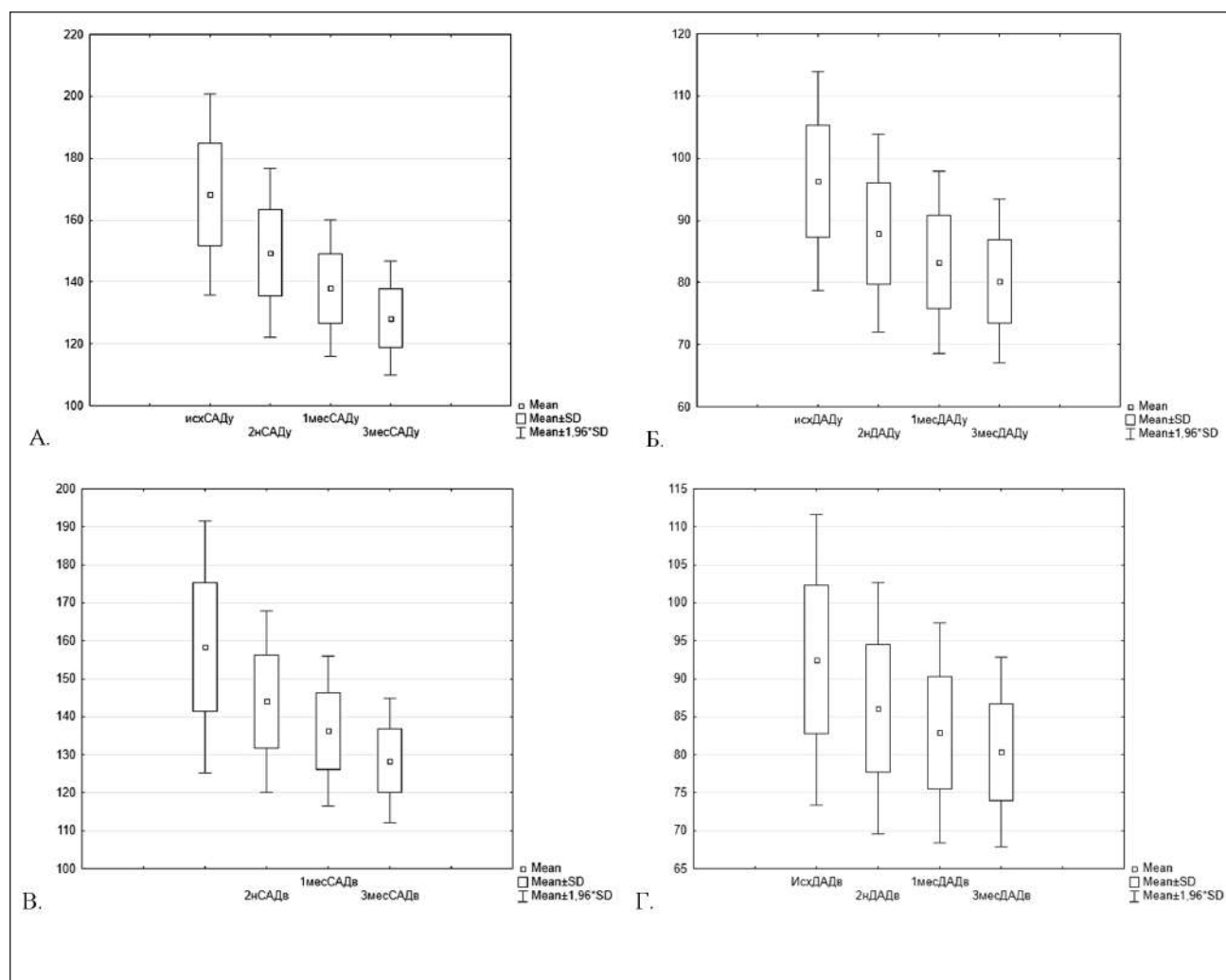
Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. Проводился анализ вида распределения признаков. Распределение признака считалось нормальным, если для критерия Шапиро–Уилка уровень статистической значимости $p > 0,05$. Описание количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществля-

Таблица 1

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ГРУППЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Группа антигипертензивных лекарственных препаратов	Наименование лекарственного препарата	Доля использования
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	эналаприл	21,9%
	лизиноприл	17,3%
	периндоприл	5,1%
	рампиприл	4,1%
	фозиноприл	1,5%
	каптоприл	1,0%
Диуретик	индапамид	28,0%
	гидрохлоротиазид	9,2%
	торасемид	0,5%
	фуросемид	0,5%
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа	лозартан	17,9%
	валсартан	10,7%
Антагонисты кальция	амлодипин	23,5%
	лерканидипин	3,6%
	нифедипин	1,0%
	дилтиазем	0,5%
Бета-адреноблокаторы	бисопролол	19,9%
	метопролол	4,6%
Агонисты имидазолиновых рецепторов	моксонидин	3,6%

Рисунок 4. Динамика артериального давления на фоне лечения



Примечание: САДу — утреннее систолическое артериальное давление; ДАДу — утреннее диастолическое артериальное давление; САДв — вечернее систолическое артериальное давление; ДАДв — вечернее диастолическое артериальное давление.

лось при помощи среднего значения и стандартного отклонения, представлялось в виде: $M (SD)$. Для сравнения связанных групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для связанных групп. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, значения переменных представлялись в виде медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей их распределения, результаты представлялись в виде: $Me (Q1; Q3)$. Для оценки статистической значимости различий двух связанных групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, был использован критерий знаков Вилкоксона. Для исследования статистической значимости динамики показателей для 3 связанных переменных использовался тест ANOVA по Фридмену, критерий Кокрана.

Результаты

Исходно 51 % пациентов получали иАПФ, 38,3 % — диуретики, 28,6 % — блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ). Несколько пациентов получали моксонидин. Каждый десятый никакого лечения не получал (рис. 1).

Количество принимаемых АГП представлено на рисунке 2. Подавляющее большинство пациентов получали 2 препарата для лечения АГ, каждый четвертый находился на монотерапии. У 15,3 % пациентов зарегистрирована резистентная АГ.

Анализируя комбинации антигипертензивных препаратов (рис. 3), определено, что самой распространенной явилось сочетание иАПФ и диуретика (27,7 %).

Распределение АГП в группах представлено в таблице 1: наиболее часто используемым иАПФ оказался эналаприл (21,9 %), диуретиком — инда-

памид (28,0%), БРА — лозартан (17,9%), АК — амлодипин (23,5%), БАБ — бисопролол (19,9%).

В дневные часы медиана систолического АД при включении составила 165,5 (160; 180) мм рт. ст., диастолического АД — 100 (90; 100) мм рт. ст. У 24 человек (12,2%) зарегистрирована резистентная АГ.

Динамика САД и ДАД утром и вечером в течение 3 месяцев участия в программе «Хронос» представлена на рисунке 4 (А, Б, В, Г).

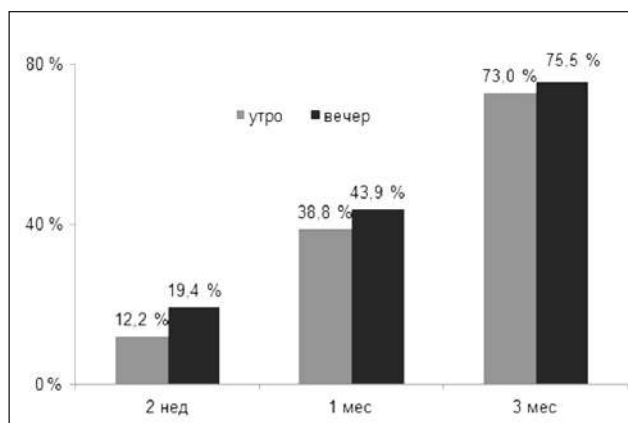
На фоне лечения периндоприла аргинином (Престариумом А) и индапамидом ретард (Арифоном ретард) уже через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое снижение АД ($p < 0,05$), причем положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения в программе «Хронос».

Пациентам, которые не достигли целевого уровня АД через 1 месяц после начала приема комбинации периндоприла аргинина и индапамида ретард, дополнительно назначались АГП из других фармакологических групп, таких пациентов было всего 7 человек (3,6%).

Относительное снижение медианы среднего АД утром и вечером представлено соответственно на рисунках 5 (А и Б). Необходимо отметить, что уже через 2 недели применения комбинации периндоприла аргинина и индапамида ретард медиана среднего АД утром снизилась на 11 %, вечером — на 6 %. Через 3 месяца после начала лечения снижение медианы среднего АД составило 18 и 17 % утром и вечером соответственно.

Целевой уровень утреннего АД в течение 3 месяцев наблюдения достигнут у 73 % пациентов, вечернего АД — у 75,5 % пациентов. При этом у 14 % целевой уровень был достигнут в течение 2 недель применения комбинации периндоприла аргинина и индапамида ретард (рис. 6).

Рисунок 6. Доля пациентов, достигших целевого артериального давления за время участия в программе «Хронос»



Среди 24 пациентов с резистентной АГ целевых показателей АД удалось достичь в 15 случаях (62,5%).

Следует также отметить хорошую переносимость антигипертензивной терапии. Лишь 16 (8,2%) пациентов отметили сухой кашель, выраженность его была незначительной, и отмена периндоприла аргинина не потребовалось. Других нежелательных явлений, в том числе гипотензии после приема первой дозы, зарегистрировано не было.

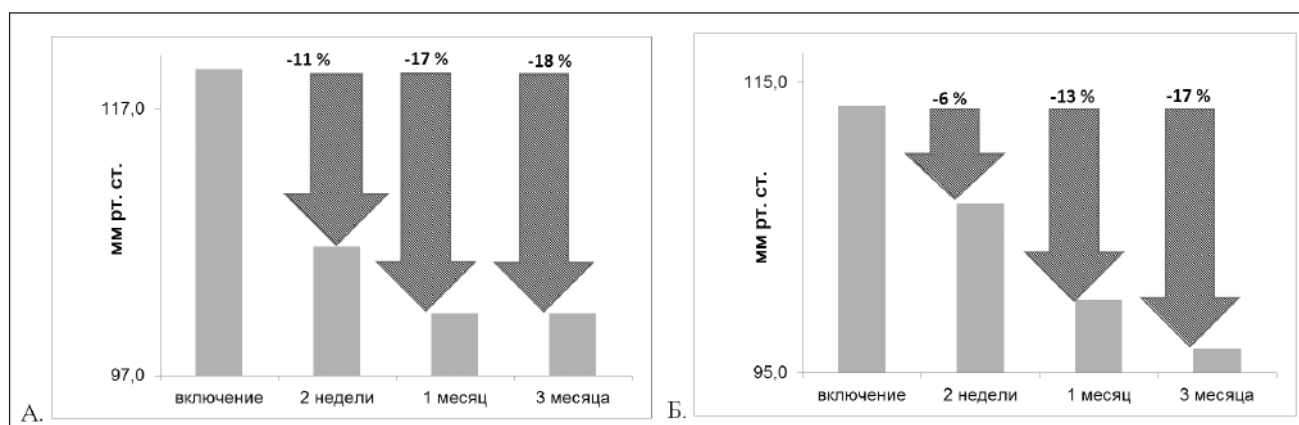
Выводы

Оценка выполнения критериев эффективности программы «Хронос» выявила у всех участников значимое снижение как утреннего, так и вечернего АД. У 73 % пациентов отсутствовали патологические утренние подъемы АД.

В 60 % случаев удалось нормализовать АД у больных с резистентной до этого АГ.

Переносимость периндоприла аргинина в сочетании с индапамидом ретард хорошая, в 16 (8,2%) случаях зарегистрированы нежелательные

Рисунок 5. Динамика среднего артериального давления утром (А) и вечером (Б) за время участия в программе «Хронос»



явления (сухой кашель незначительной выраженности), не потребовавшие отмены периндоприла аргинина.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность врачам, которые принимали участие в наборе и ведении пациентов. Врачи г. Липецка: Рязанцева Е. Н., Галагуцкая О. В., Боякова Л. Г., Астахова М. А., Туренко Е. В., Пашина И. Н., Самойленко Т. В., Бабанова Т. Г., Мельник Е. В., Полозова Н. М.; г. Тамбова, г. Рязани: Белова Н. И., Дьячкова Е. В., Сергеева Л. П., Дагаргулия Л. Г., Прощина Н. В.; г. Тулы: Леонова А. И., Юнусова К. И., Барабанова Т. Ю., Струневская Ю. В., Горчалов К. С. / The authors are grateful to all the medical doctors who participated in the enrollment and follow-up of the patients. The participating medical doctors of Lipetsk are: Ryazantseva EN, Galagutskaya OV, Boyakova LG, Astakhova MA, Turenko EV, Pashina IN, Samoilenko TV, Babanova TG, Melnik EV, Polozova NM; the participating medical doctors of Tambov, Ryazan are: Belova NI, Dyachkova EV, Sergeeva LP, Dagarguliya LG, Proshchina NV; the participating medical doctors of Tula are: Leonova AI, Yunusova KI, Barabanova TYu, Strunevkaya YuV, Gorchalov KS.

Финансирование / Financial support

Программа «Хронос» проведена по заказу фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The program "Chronos" is supported by the company Servier (France).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Исследование и публикация статьи проведены при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The study and the publication are supported by the company Servier (France).

Список литературы / References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26 [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].
2. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;10:4–12. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4–12 [Chazova IE, Zhernakova YV, Oshepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya E, Konradi AO et al. The prevalence of cardiovascular disease in the Russian population of patients with arterial

hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4–12. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4–12 In Russian].

3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: meta-analyses of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9394):1129–1134.
4. Petrenko OV. Chronotherapy of hypertension: literature review. *Journal of V.N. Karazin' KhNU*. 2015;1154:71–78.
5. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *J Am Med Assoc*. 1996;275(19):1507–1513.
6. Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens*. 1998;11 (1 Pt 1):1394–1404.
7. Sumova A, Sladek M, Polidarova L, Novakova M, Houdek P. Circadian system from conception till adulthood. *Progress Brain Res*. 2012;199:83–103. doi:10.1016/B978-0-444-59427-3.00005-8
8. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res*. 2007;56(6):671–684.
9. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2011;57(3):249–256. doi:10.1016/j.jjcc.2011.02.006
10. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: Dippers and nondippers. *Circulation*. 1990;81 (2):700–702.
11. Portaluppi F. The circadian organization of the cardiovascular system in health and disease. *Ind J Exp Biol*. 2014;52(05): 395–398.
12. Kario K, Schwartz JE, Gerin W, Robayo N, Maceo E, Pickering TG. Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts. *Hypertens Res*. 2002;25 (4):543–551.
13. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: an update systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med*. 2015;162 (3):192–204.
14. Head GA. Ambulatory blood pressure monitoring is ready to replace clinic blood pressure in the diagnosis of hypertension. *Pro Side of the Argument. Hypertension*. 2014;64(6):1175–1181. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03882
15. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645–653. doi:10.1038/jhh.2009.9
16. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332–2340. doi:10.1097/HJH.0000000000000355
17. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401–1406.
18. Redon J. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events. *High Blood Press Cardiovasc Prevent*. 2013;20(1):13–18. doi:10.1007/s40292-013-0006-3

19. Xie JC, Yan H, Zhao Y-X, Liu XY. Prognostic value of morning BP surge in clinical events: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(2):362–369. doi:https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.001
20. Vernon G. The chronotherapy of hypertension: or the benefit of taking blood pressure tablets at bedtime. *Br J Gen Pract* 2017;67 (657):171. doi:https://doi.org/10.3399/bjgp17X690269
21. Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events — a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Hypertens.* 2014;16(8):561–568. doi:10.1111/jch.12354
22. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration–time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit.* 2010;15(4):173–180. doi:10.1097/MBP.0b013e32833c7308
23. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(1):4–15. [Lukyanov MM, Boitsov SA, Yakushin SS, Martsevich SY, Vorobiev AN, Zagrebelsky AV et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA Registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):4–15. In Russian].
24. Fox KM; European trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782–788.
25. Rodriguez-Granillo GA, De Winter S, Bruining N, Ligthart JM, García-García HM, Valgimigli M et al. Effect of perindopril on coronary remodeling: insights from a multicentre, randomized study. *Eur Heart J.* 2007;28(19):2326–2331.
26. Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J Hypertens.* 1997;15(2):205–211.
27. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека* 2009;12:98–103. [Leonova MV, Belousov DY, Steinberg LL, and the analytical group of the PIFAGOR study. Analysis of the clinical routine practice of antihypertensive therapy in Russia (according to the PIFAGOR III study). *Pharmateka* 2009;12:98–103. In Russian].
28. Мартынюк Т. В., Колос И. П., Чазова И. Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;8:21–27 [Martynyuk TV, Kolos IP, Chazova IE. on behalf of the co-investigators of the STRATEGY program. Efficacy and safety of a fixed combination of low-dose of perindopril/indapamide in patients with arterial hypertension in real clinical practice (multicentre, open, prospective study STRATEGY). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007;8:21–27. In Russian].
29. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Мартынюк Т. В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. Системные гипертензии 2010;4:41–48 [Chazova IE, Ratova LG, Martynyuk TV. The first results of the Russian study STRATEGY A (Russian program for assessing the efficacy of Noliprel A Forte in patients with high-risk arterial hypertension and insufficient control of blood pressure) is on the way to optimize antihypertensive therapy in high-risk hypertension patients. *Systemnye Gipertenzii = Systemic hypertension.* 2010;4:41–48. In Russian].
30. Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4 (2):4443–4451.
31. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005;23(11):2063–2070.
32. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G et al. Preterax in albuminuria regression (PREMIER) study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER.* *Hypertension* 2003;41(5):1063–1071.
33. Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829–840.

Информация об авторах

Селезнев Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Author information

Sergey V. Seleznev, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University;

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.127

Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике

О. Д. Остроумова^{1,2}, А. И. Кочетков¹, Т. Ф. Гусева¹

¹ ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А. И. Евдокимова
Минздрава России,
Делегатская ул., д. 20/1,
Москва, Россия, 127473.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
16.04.18 и принята к печати 26.04.18.

Резюме

В обзоре представлены данные о роли вариабельности артериального давления как нового фактора риска и ее прогностической значимости у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Рассмотрены современные принципы расчета вариабельности артериального давления, ее классификация. Обсуждаются подходы к дифференцированному выбору антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Приоритетное внимание уделено возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция у данной категории пациентов, а также их комбинаций. Приведена доказательная база положительного влияния периндоприла и амлодипина, а также их фиксированной комбинации на вариабельность артериального давления и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца, в том числе в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, вариабельность артериального давления, сердечно-сосудистый риск, антигипертензивные препараты, периндоприл, амлодипин, фиксированные комбинации

Для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Гусева Т. Ф. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):246–256. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-246-256

Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches

O. D. Ostroumova^{1,2}, A. I. Kochetkov¹, T. F. Guseva¹

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Sechenov University, Moscow, Russia

Contact information:

Olga D. Ostroumova, A. I. Yevdokimov
Moscow State University
of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya str.,
Moscow, Russia, 127473.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 16 April 2018;
accepted 26 April 2018.

Abstract

The review discusses the role of blood pressure variability as a novel risk factor and its prognostic value in hypertension associated with the coronary artery disease. We discuss the modern approaches to calculation of blood pressure variability, its classification. The choice of antihypertensive drugs based on the blood pressure variability is discussed considering hypertension associated with coronary artery disease. We pay special attention to angiotensin enzyme converting inhibitors and calcium channel blockers, as well as their combinations. We present the evidence of the effects of perindopril and amlodipine and their fixed combination on the blood pressure variability and the decrease in cardiovascular risk in hypertension associated with coronary artery disease.

Key words: hypertension, coronary artery disease, blood pressure variability, cardiovascular risk, antihypertensive drugs, perindopril, amlodipine, fixed combinations

For citation: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Guseva TF. Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):246–256. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-246-256

Артериальная гипертензия (АГ) как фактор риска развития серьезных осложнений и ее влияние на поражение органов-мишеней достаточно широко изучены в клинической практике. Известно, что повышение систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) на 10 мм рт. ст. удваивает риск внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и инсульта [1].

Помимо абсолютных значений артериального давления (АД) в клинической практике большое значение имеют его отклонения от среднего уровня за определенный промежуток времени, или вариабельность АД (ВАД) [2]. На сегодняшний день повышенная ВАД признана новым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3–16]. Такая изменчивость АД представляет собой

динамический феномен, обусловленный взаимодействием множества факторов — поведенческих, гуморальных, нейрорефлекторных. Величина колебаний АД зависит от разных параметров, в том числе от наличия АГ, объема циркулирующей крови, изменений в пред- и постнагрузке на сердце, дыхательного цикла, применяемых антигипертензивных препаратов (АГП), а также от особенностей индивидуального ответа организма на триггеры повседневной жизни, такие, как физическая активность, психологический стресс, длительность и качество сна, курение, употребление алкоголя, сезонные изменения температуры окружающей среды и ряд прочих физиологических и патологических факторов [17].

Один из важных вопросов — это классификация ВАД. Следует отметить, что в настоящее время,

так же как и раньше, общепризнанная классификация ВАД отсутствует. Мы предложили следующую классификацию ВАД [18]:

I. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability).

II. Краткосрочная вариабельность АД (short-term blood pressure variability):

1. Вариабельность АД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability);
2. Суточная ВАД — вариабельность АД в течение суток, определяемая методом суточного мониторирования АД (СМАД), включая вариабельность АД отдельно в периоды бодрствования и сна.

III. Среднесрочная вариабельность АД (mid-term blood pressure variability) или вариабельность АД в разные дни (day-to-day blood pressure variability);

IV. Долгосрочная вариабельность АД (long term blood pressure variability):

1. Вариабельность АД «от визита к визиту» (visit-to-visit blood pressure variability) или межвизитная вариабельность АД;

2. Сезонная вариабельность АД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие — в зимнее [2, 19].

Для оценки ВАД используются разные показатели, но наиболее часто стандартное отклонение (standard deviation, SD) или коэффициент вариаций (coefficient of variations, CV), равный SD/M , где M — среднее значение АД [2, 19]. Недостатком общепринятого показателя SD является его зависимость от среднего уровня АД. Для определения суточной ВАД существует более актуальный параметр [2] — SD, рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn). SDdn рассчитывают по формуле: $(SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность дня} + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность ночи}) / \text{суммарная продолжительность дня и ночи}$ [20]. Этот метод устраняет влияние перепада день–ночь на ВАД [2]. Также используют такие показатели, как средняя реальная вариабельность (average real variability, ARV), «вариабельность, не зависящая от среднего» (variability independent of mean, VIM), разница между максимальным и минимальным значением уровня АД (maximum minus minimum difference, MMD) и даже максимальный уровень АД (обычно систолического) за анализируемый период при самоконтроле АД [21, 22]. ARV усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, в отличие от SD и SDdn, учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения [2, 23]. Также показатель ARV как нельзя лучше подходит для анализа данных самоконтроля АД при опреде-

лении междневной ВАД в связи с весьма сопоставимыми по уровню усредненными величинами утреннего и вечернего АД [22]. Коэффициент VIM не зависит от уровня АД, имеет очень сложную методику расчета [2]. В случае вариабельности АД в разные дни результаты VIM сложно интерпретировать [22].

Интересно отметить, что исторически первое исследование [17] клинической значимости ВАД у пациентов с АГ датируется далеким 1993 годом. Данная оригинальная работа была проведена G. Mancía с соавторами [15]. В ней мониторинг АД производился у 73 больных АГ интраартериально по Оксфордской методике исходно и через 7,4 года периода наблюдения. Была выявлена взаимосвязь ($r = 0,51$; $p < 0,05$) между поражением органов-мишеней (ПОМ) и среднесуточной ВАД (использовался составной индекс, основанный на выраженности электрокардиографических и/или эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка, тяжести ретино- и нефропатии) изначально и по прошествии периода наблюдения, для оценки среднесуточной ВАД рассчитывали показатель SD).

В наши дни интерес к проблеме ВАД резко вырос, начиная с 2010 года, когда появились результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, blood pressure lowering arm), посвященные ВАД [3, 24]. В данной работе у пациентов с АГ было проанализировано влияние на риск инсульта и инфаркта миокарда трех видов ВАД — ВАД в рамках визита, суточная ВАД и ВАД между визитами [3]. Было выявлено, что вариабельность САД между визитами является сильным предиктором развития как инсульта, так и инфаркта миокарда, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем вариабельность САД. Впервые в исследовании ASCOT было выявлено, что вариабельность САД в рамках визита — значимый предиктор развития инсульта и инфаркта миокарда, хотя значимость ВАД в рамках одного визита и уступала прогностической ценности ВАД между визитами (долгосрочной ВАД) [3]. Роль межвизитной ВАД как предиктора сердечно-сосудистых и церебральных осложнений была проанализирована в метаанализе К. М. Diaz с соавторами (2014) [25]. В данной работе авторы установили, что увеличение межвизитной вариабельности САД на каждые 5 мм рт. ст. влечет за собой повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 27 %, инсульта — на 17 %, общей

смертности — на 22 %. Влияние суточной ВАД, как САД, так и ДАД, на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалось в 1990–2000-е годы, когда и было выявлено значение повышенной ВАД как в дневное, так и в ночное время в отношении риска развития осложнений АГ [16, 26].

На сегодняшний день известно, что ВАД особенно повышена у отдельных групп населения — у женщин, курильщиков, пациентов с сахарным диабетом, с АГ и при наличии заболеваний почек [27–29].

Согласно эпидемиологическим исследованиям АГ в силу своей высокой распространенности и особенностей патогенеза является главным фактором риска развития ИБС [30, 31]. Сочетание данных заболеваний наблюдается очень часто — у 80,3 % больных ИБС имеется сопутствующая АГ, что даже выше, чем распространенность дислипидемий (77,0 %) у данной категории больных [32]. С другой стороны, ИБС занимает первое место среди причин смерти у пациентов с АГ [31]. С точки зрения клинической значимости, прогноза для пациента и выбора оптимальных схем антигипертензивных препаратов (АГП) для минимизации риска осложнений, актуальным является вопрос изучения роли ВАД у больных с сочетанием АГ и ИБС. Однако несмотря на очевидную практическую востребованность в таких работах, этой проблеме посвящено ограниченное число исследований. В связи с вышеуказанными фактами далее нам хотелось бы привести имеющиеся на сегодняшний день данные, отражающие современные представления о роли повышенной ВАД у лиц с АГ и ИБС.

Результаты проведенных исследований дают основания предполагать, что при сочетании АГ и ИБС происходит повышение ВАД. Так, заслуживает внимания масштабное многоцентровое исследование BP-CARE (Blood Pressure control rate and CArdiovascular Risk profile) [33], проведенное в странах Восточной Европы. В нем приняли участие пациенты с АГ ($n = 6425$, средний возраст $59,2 \pm 11,0$ года), получавшие АГП, оценивались эффективность антигипертензивной терапии, профиль сердечно-сосудистого риска и выраженность ПОМ. В одном из субанализов изучалась клиническая значимость вариабельности (SD и CV) САД в течение визита. Пациенты были разделены на квартили, исходя из значений SD и CV, и для каждого квартиля анализировались взаимосвязи ВАД с сердечно-сосудистым риском. В результате среди прочего было установлено, что у пациентов с наибольшими значениями CV чаще отмечаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе, в том числе ИБС (в квартиле 1 — у 57,4 % паци-

ентов имели место ССЗ, в квартиле 4 — у 63,9 %; $p < 0,001$). Сходные закономерности получены для ВАД, выраженной в виде SD.

В другой работе изучалась взаимосвязь суточной вариабельности САД (SD) с синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и распространенностью ССЗ (ИБС) в группе СОАС [34]. В исследование вошли 384 пациента с АГ (средний возраст 50 лет, 64,1 % мужчин, у 42,2 % выявлен СОАС). В ходе регрессионного анализа было выявлено, что с суточной вариабельностью САД ассоциированы распространенность ИБС, СОАС и возраст ($p < 0,05$). При разделении группы пациентов с СОАС на подгруппы с высокой и низкой вариабельностью САД распространенность ИБС была также больше в подгруппе с высокой вариабельностью САД (43,2 против 38,3 %). Логистический регрессионный анализ в модели без поправок показал, что увеличение суточной вариабельности САД на 1 SD приводит к росту встречаемости ИБС в 2 раза, а при внесении поправки на потенциальные ковариаты (в первую очередь, среднесуточное и офисное САД) прирост вариабельности САД на 1 SD ассоциирован с увеличением распространенности ИБС на 21 %.

Следует также привести данные P. Muntner с соавторами (2015), которые провели субанализ исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) с целью изучения взаимосвязи межвизитной вариабельности САД и ДАД (рассчитывался SD) с наличием ССЗ и фатальными исходами [35]. В субанализ были включены данные 25814 пациентов с АГ, период наблюдения составил 28 месяцев, за это время участники совершали 7 контрольных визитов, в ходе которых производилось измерение АД. Конечные точки включали в себя фатальные коронарные события или нефатальные инфаркты миокарда, общую смертность, инсульт и сердечную недостаточность. На основании SD САД все участники были разделены на квартили. Важно отметить, что при сравнении квартиля 1 и квартиля 4 отмечены различия в частоте значимых эпизодов депрессии сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) — 9,1 и 11,1 % ($p < 0,001$), которые указывают на большую распространенность ишемии миокарда у больных с более высокой ВАД. Кроме того, как установлено в ходе мультивариантного анализа с поправкой в том числе на САД, у пациентов из наивысшего квартиля по сравнению с больными из квартиля 1 на 30 % возрастает относительный риск фатальных коронарных событий или нефатального инфаркта миокарда, на 58 % — риск общей смертности, на 46 и 25 % — риск развития мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности.

Принимая во внимание тот факт, что ИБС представляет собой клиническое проявление атеросклеротического поражения коронарных артерий, следует привести данные о взаимосвязи ВАД с маркерами атеросклероза. Так, взаимосвязь суточной ВАД с атеросклеротическим процессом в сонных артериях изучалась в European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [6], в котором принимали участие 1663 больных АГ (средний возраст $56,2 \pm 7,7$ года). Было установлено, что среднесуточная вариабельность САД и пульсового АД (SD) за 24 ч коррелирует с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях и с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что повышенная ВАД у пациентов с сочетанием АГ и ИБС имеет клиническое значение: в исследованиях установлены высокая предиктивная ценность ВАД и ее влияние на прогноз. Так, E. Vidal-Petiot с соавторами (2017) на контингенте пациентов из исследования STABILITY (изучение эффективности дараприда в сравнении с плацебо у больных с диагностированной ранее ИБС, $n=15828$) анализировал риск, ассоциированный с ВАД [36]. В данной работе определялась межвизитная ВАД в виде стандартного отклонения в ходе 5 измерений (исходно и в 1-й, 3-й, 6-й и 12-й месяцы) в течение первого года после рандомизации. Использовалась составная первичная конечная точка, представляющая собой время до развития внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда или инсульта, которые возникли по прошествии 12 месяцев после начала исследования. Больные, у которых вышеуказанные ССО возникали в первый год после рандомизации, из анализа исключались. В итоге после первого года от старта работы свое участие в ней продолжили 13794 пациента, медиана периода наблюдения была равна 2,6 года. Среднее офисное САД/ДАД на первом году исследования составило $131,7 \pm 13,7 / 78,3 \pm 8,3$ мм рт. ст. По данным регрессионной модели Кокса с поправками на среднее АД, применяемое лечение, исходное наличие сосудистых заболеваний, функциональное состояние почек и сопутствующие факторы риска, наступление первичной конечной точки было ассоциировано с вариабельностью как САД (отношение рисков (ОР) на каждые 5 мм рт. ст. прироста вариабельности САД = 1,13; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,06–1,21; $p < 0,001$), так и ДАД (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,15–1,41; $p < 0,001$).

В другой работе S. Cao с соавторами (2011) изучали влияние ВАД на формирование рестеноза стентированного участка коронарной артерии после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)

[37]. В данное многоцентровое исследование вошло 100 пациентов со стабильной ИБС и нормальным АД. Перед процедурой ЧКВ всем больным проводилось офисное измерение АД и СМАД. В качестве показателей ВАД рассчитывались среднесуточные, среднедневные и средненочные SD и CV. Все пациенты прошли повторную коронароангиографию через 6 месяцев после исходного вмешательства. В соответствии с полученными данными было сформировано две группы пациентов: с бинарным рестенозом стента ($n = 30$) и контрольная со стенозом стентированного участка коронарной артерии менее 50 % ($n = 70$). В группе рестеноза, по сравнению с контрольной, были значимо выше SD и CV для САД в течение суток, дня ($p < 0,001$ для всех показателей) и в ночное время ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Сходные закономерности получены и для параметров вариабельности ДАД, за исключением CV для ДАД в ночное время — последний показатель между группами не различался. В ходе проведения мультивариантного анализа все индексы ВАД за исключением CV ДАД в ночное время являлись независимыми факторами риска рестеноза стента. Также были установлены пороговые значения среднесуточного SD и CV для САД (11,4 мм рт. ст. и 13 % соответственно), которые с высокой чувствительностью (93 % в обоих случаях) и специфичностью (94 % и 91 %, соответственно) определяют риск рестеноза через 6 месяцев после ЧКВ.

Заслуживает также внимания исследование K. Gondo с соавторами (2015), в котором изучалась взаимосвязь межвизитной ВАД (рассчитывалось SD, а также минимальные и максимальные значения АД) и среднего уровня офисного АД с возникновением ССО (инфаркт миокарда, необходимость в повторной реваскуляризации пораженной области коронарной артерии и летальные исходы от любых причин) у пациентов с АГ и ИБС после успешно проведенного ЧКВ [38]. В работу было включено 176 больных, период наблюдения составил 6–9 месяцев, в течение него участники совершали 4 контрольных визита для измерения офисного АД, после чего повторялась коронароангиография. Все пациенты также разделялись на две группы с наличием исходно острого коронарного синдрома (ОКС, $n = 50$) и стабильной стенокардии ($n = 126$). В результате исследования было обнаружено, что в группе больных ОКС межвизитная вариабельность САД и максимальные показатели САД были выше у тех пациентов, у кого впоследствии развился инфаркт миокарда. Пороговые значения вариабельности САД и максимальные значения САД, которые с высокой чувствительностью и специфичностью служили предикторами возникновения инфаркта

миокарда в группе ОКС составили, соответственно, 15,1 и 138 мм рт. ст.

В дополнение к вышеизложенным данным, ВАД может являться важным фактором риска развития ССО у пациентов с ОКС в период нахождения их в стационаре. А. К. М. Hassan с соавторами (2017) изучал влияние суточной ВАД (среднесуточное SD и SDdn) на сердечно-сосудистые исходы у больных ОКС [1]. В качестве конечной точки рассматривались ССО, возникавшие во время госпитализации. В исследование были включены 200 пациентов с ОКС (средний возраст 58,6 года, 27,5 % женщин, 47 % курильщики и у 38 % диагностирован сахарный диабет). Всем участникам работы проводилось СМАД при поступлении в стационар. На основании медианного ВАД пациенты были разделены на 2 группы — с высокой и низкой ВАД. У больных в группе с высокой ВАД чаще развивались внутригоспитальные ССО по сравнению с группой с низкой ВАД (47 % и 27 % соответственно, $p = 0,003$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе было установлено, что ВАД (отношение шансов [ОШ] 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,5; $p = 0,008$) и наличие сахарного диабета 2-го (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,2–5,3; $p = 0,008$) служили единственными независимыми предикторами ССО.

Предиктивная роль суточной ВАД в развитии ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с нефропатией ($n = 36$) также изучалась К. Tamura с соавторами (2007) [39]. Всем участникам исследования выполнялось СМАД. Было установлено, что частота возникновения ИБС выше у лиц с повышенной среднесуточной вариабельностью САД по сравнению с пациентами, имеющими нормальные ее значения (67 против 11 %). При этом статистически значимых различий в распространенности цереброваскулярной болезни между указанными группами обнаружено не было. Логистический регрессионный анализ показал, что вариабельность САД в ночное время служит независимым фактором риска развития ИБС (ОШ 3,13; 95 % ДИ 1,02–9,61; $p < 0,05$). Кроме того, повышенная вариабельность САД в ночные часы ассоциирована с гиперактивацией симпатической нервной системы, что, вероятно, служит дополнительным механизмом, повышающим риск возникновения ИБС у пациентов с поражением почек на фоне сахарного диабета.

Еще в одной работе на основании данных, представленных в Американском регистре ветеранов войны, изучалась взаимосвязь межвизитной ВАД с сердечно-сосудистыми событиями, общей смертностью и конечной стадией хронической болезни почек (ХБП) [40]. В исследование вош-

ли 2865157 человек, период наблюдения составил около 9 лет (2005–2013). У всех пациентов было выполнено минимум 8 офисных измерений АД за этот промежуток времени, рассчитывалась вариабельность САД (в виде SD). С помощью регрессионной модели Кокса оценивалась взаимосвязь квартилей SD САД с частотой выявления ИБС, инсульта, конечной стадии ХБП, а также с общей смертностью. Учитывались поправки на социально-демографические параметры, исходную скорость клубочковой фильтрации, коморбидные заболевания, индекс массы тела, уровень САД, ДАД и применяемые АГП. В итоге в числе прочих результатов было обнаружено, что вариабельность САД ассоциирована с ССЗ, а при мультивариантном анализе по мере перехода от 2-го к 4-му квартилю SD взаимосвязь ее с наличием ИБС, инсульта, ХБП и общей смертностью прогрессивно возрастала.

Таким образом, исходя из представленных выше данных, можно сделать вывод, что у пациентов с ИБС и/или сочетанием ИБС и АГ наблюдается повышение показателей вариабельности САД внутри визита, в течение суток и между визитами, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на прогнозе — увеличивается риск развития внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, общей смертности, а у пациентов, перенесших ЧКВ, повышается вероятность рестеноза стентированных участков коронарных артерий. Эти факты диктуют необходимость дифференцированного выбора АГП с точки зрения их оптимального влияния на ВАД.

Согласно Российским [41] и Европейским [42] рекомендациям по диагностике и лечению АГ при наличии у пациента ИБС АГП первой линии являются β -блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК). ББ применяются в особых клинических ситуациях — в течение первых трех лет после перенесенного инфаркта миокарда и/или при наличии стенокардии [43].

Что касается иАПФ, то они также применяются при сочетании АГ и ИБС, однако у данной группы АГП отсутствует класс-эффект в отношении влияния на прогноз у пациентов с ИБС. В связи с этим здесь необходим дифференцированный выбор конкретных представителей иАПФ с учетом имеющейся доказательной базы. Одним из представителей иАПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз является периндоприл. Здесь необходимо привести данные широкомасштабного многоцентрового исследования EUROPA [44], проведенного в 24 европейских странах (период наблюдения составил в среднем 4,2 года). В ис-

следование было включено 13 655 больных с подтвержденным диагнозом ИБС, но без клинических признаков сердечной недостаточности, в том числе с инфарктом миокарда в анамнезе (64 %), ангиографическими признаками ИБС (61 %), перенесших процедуру реваскуляризации миокарда (55 %) или имевших только положительный результат теста с физической нагрузкой (5 %). После вводного периода длительностью 4 недели, в течение которого все пациенты получали периндоприл (по 4 мг/сут в первые 2 недели, а в последующем при хорошей переносимости по 8 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель), 12 218 больных были рандомизированы на две группы: в первой ($n = 6110$) назначали периндоприл 8 мг 1 раз в день, во второй ($n = 6108$) — плацебо. Все пациенты в обеих группах также получали стандартную терапию ИБС. Первичной конечной точкой исследования было наступление одного из событий — смерти от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркта миокарда или остановки сердца с успешной реанимацией [32, 44].

Согласно полученным результатам, периндоприл значительно снижал смертность от ССЗ, частоту развития нефатального инфаркта миокарда или остановки кровообращения с успешной реанимацией. В группе периндоприла таких событий за время наблюдения возникло 488 (8 %), а в группе плацебо — 603 (10 %) ($p = 0,0003$). Снижение относительного риска составило 20 %. Положительный эффект периндоприла проявлялся уже через год приема препарата, а затем постоянно увеличивался на протяжении периода наблюдения. Кроме того, лечение периндоприлом привело к снижению риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда на 23,9 % ($p < 0,001$) и риска развития хронической сердечной недостаточности на 39,2 % ($p = 0,002$) [32, 44]. При этом риск общей смертности уменьшился на 11 %, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 39 % [32, 44].

Еще одними АГП первой линии при сочетании АГ и ИБС, как указывалось выше, являются дигидропиридиновые АК. В частности, пролонгированные препараты данной группы применяются при наличии у пациента АГ и стабильной стенокардии [41, 42]. Среди дигидропиридиновых АК одну из лидирующих позиций занимает амлодипин в силу своей высокой антигипертензивной эффективности и большой доказательной базы [32]. Амлодипин относится к АК III поколения, которые характеризуются большей селективностью действия на сосуды и улучшенными фармакокинетическими свойствами за счет замедленного высвобождения активного вещества и особой химической структуры [32]. Амлодипин представляет собой один из наиболее

изученных с позиций доказательной медицины современных АГП. Проведено свыше 500 клинических исследований амлодипина, в том числе национальных и международных многоцентровых рандомизированных исследований (ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), CAMELOT, TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Trial), PREVENT, CAPE (Circadian Anti-Ischemic Program in Europe) и прочие), результаты которых свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата и его хорошей переносимости при АГ и ИБС [32]. Так, в упоминавшемся ранее исследовании ALLHAT [45] у 42 418 пациентов в течение 6 лет изучали риск возникновения осложнений АГ на фоне приема АК, диуретиков, иАПФ и ББ. По данным ALLHAT, амлодипин наиболее эффективно снижал риск общей смертности, частоту развития ИБС и ее осложнений.

Говоря о влиянии разных классов антигипертензивных препаратов на ВАД, следует привести данные метаанализа А. J. S. Webb с соавторами (2010), в котором изучались эффекты монотерапии разными классами АГП (АК, непетлевые диуретики, иАПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ББ) на долгосрочную ВАД по сравнению с плацебо [46]. Было установлено, что дигидропиридиновые АК и диуретики значительно снижали межвизитную вариабельность САД. Сходное, хотя и менее выраженное влияние было обнаружено и в отношении вариабельности ДАД [46, 47]. Поскольку на сегодняшний день все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии, интерес представляет оценка влияния различных комбинаций АГП на межвизитную ВАД. Так было выявлено, что только добавление дигидропиридиновых АК к другим АГП обеспечивает значительное и значимое снижение вариабельности САД [47].

Также необходимо подчеркнуть, что наличие ИБС у пациента с АГ трактуется как присутствие ассоциированного клинического состояния и определяет дополнительный очень высокий риск ССО. В то же время исходя из Российских [41] и Европейских [42] рекомендаций по АГ пациентам высокого и очень высокого риска уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии и, в первую очередь, фиксированных комбинаций (ФК) АГП.

В этой связи востребованными и клинически важными являются данные об эффективности комбинированной антигипертензивной терапии и о ее влиянии на ВАД. Центральным исследованием последних лет, предоставляющим такие сведения, слу-

жит упоминавшееся в начале обзора исследование ASCOT [13], а конкретнее — его ветвь по снижению АД — ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm). В программу ASCOT-BPLA было включено 19257 пациентов с АГ. Одна половина (9639 человек) получала комбинацию амлодипина с периндоприлом, а вторая половина (9618 человек) — комбинацию атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом. В обеих группах больных произошло значимое снижение как САД, так и ДАД. В среднем по данным исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт. ст. в пользу группы больных «амлодипин/периндоприл», то есть отмечено большее снижение САД на фоне приема комбинации антагонист кальция / иАПФ, по сравнению с комбинацией ББ/диуретик. Главное, в исследовании ASCOT было выявлено большее влияние комбинации амлодипин/периндоприл на снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных мозговых инсультов, а также инфарктов миокарда и других ССО. Другим не менее важным результатом ASCOT стало то, что значения параметров, характеризующих межвизитную вариабельность САД и ДАД, были меньше в группе амлодипин + периндоприл, чем в группе атенолол + тиазидный диуретик ($p < 0,0001$) [24]. В исследовании ASCOT также установлено, что комбинация амлодипин/периндоприл существенно снизила вариабельность САД внутри визита, а комбинация атенолол/тиазидный диуретик не влияла на этот вид вариабельности САД [24].

Также в исследовании ASCOT сравнивали влияние двух комбинаций на ВАД в течение суток [24]. Анализ данных этой ветви исследования показывает, что вариабельность (SD, CV) САД и ДАД в дневные часы была меньше в группе амлодипин/периндоприл по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик. Сходные тенденции выявлены и в отношении вариабельности (SD, CV) САД и ДАД в ночные часы.

Очевидный успех комбинации амлодипина с периндоприлом в исследовании ASCOT привел к созданию ФК этих препаратов. В России она называется Престанс, появилась в октябре 2010 года. Престанс имеет 2 показания — АГ и ИБС. Он выпускается в 4 вариантах соотношения доз, что, безусловно, очень удобно в реальной клинической практике: амлодипин 5 мг / периндоприл 5 мг, амлодипин 5 мг / периндоприл 10 мг, амлодипин 10 мг / периндоприл 5 мг, амлодипин 10 мг / периндоприл 10 мг.

Несмотря на относительно недавнее появление на рынке, фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин уже имеет собственную базу.

С точки зрения влияния препарата на ВАД интересны данные регистра вариабельности АД (регистр ВАД) [48]. Это международный проспективный наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с АГ с периодом наблюдения 1 год. Председателем исполнительного комитета регистра ВАД являлся профессор Нейл Поултер (Neil Poulter) из Великобритании. В России исследование проходило под эгидой Российского медицинского общества по АГ. Всего в регистр 110 ведущими специалистами в области АГ из 38 городов Российской Федерации были включены 1066 пациентов, из них у 267 имело место сочетание АГ и ИБС, в свою очередь 85 из них получали Престанс. При анализе подгрупп, получавших и не получавших препарат, в обеих группах выявлено снижение межвизитной вариабельности (SD) САД и ДАД на 8-м и на 12-м месяце лечения по сравнению с исходными данными. В подгруппе фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин вариабельность САД/ДАД исходно составляла 14,7/7,4 мм рт. ст. соответственно; на 8-м месяце — 5,7/4,4 мм рт. ст.; на 12-м — 3,6/3,0 мм рт. ст. В подгруппе без препарата аналогичные показатели ВАД составили исходно — 8,9/5,1 мм рт. ст.; на 8-м месяце — 7,7/4,3 мм рт. ст.; на 12-м месяце — 7,1/3,5 мм рт. ст. Снижение SD САД на фоне фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин было значительно более выраженным ($-11,1 \pm 2,6$ мм рт. ст. по сравнению с $-1,8 \pm 0,7$ мм рт. ст. в другой подгруппе, $p < 0,0001$). Кроме того, только в подгруппе больных, получавших фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин, к концу периода наблюдения значение SD САД было меньше рекомендуемого уровня менее 4,8 мм рт. ст. и составило $3,6 \pm 2,1$ мм рт. ст.

Таким образом, применение фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин помимо высокой антигипертензивной эффективности, обусловленной составными компонентами препарата, каждая из которых является эталонным представителем АГП в своем классе, обеспечивает также мощную защиту от ССО, благодаря воздействию на механизмы ВАД, что улучшает прогноз для больного. В связи с этим фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин должна рассматриваться в качестве стартовой терапии первого выбора у пациентов с сочетанием АГ и ИБС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The paper is supported by the company “Servier” (France).

Список литературы / References

- Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Mohsen K, Dimitry SR. Impact of in-hospital blood pressure variability on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2017;19(12):1252–1259. doi:10.1111/jch.13107
- Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):810–818. [Gorbunov VM. Modern views on the variability of blood pressure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(6):810–818. In Russian].
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895–905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X
- Höcht C. Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications. *ISRN Hypertension* 2013;2013: ID 398485.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93–98.
- Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19(11):1981–1989.
- Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002;39(2):710–714.
- McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA, Forman JP. Association of blood pressure variability with mortality among African Americans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):731–738.
- Kawai T, Ohishi M, Kamide K. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res*. 2013;36:232–239.
- Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012;60(2):369–377. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
- Schutte AE, Schutte R, Huisman HW, van Rooyen JM, Fourie CM, Malan NT et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SABPA Study. *Hypertens Res*. 2011;34(10):1127–1134.
- Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):720–727.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906.
- Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl*. 1995;13(4): S27–S34.
- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11(10):1133–1137.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Rebaldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):154–161.
- Cuspidi C, Tadic M, Grassi G. Short-term blood pressure variability in acute coronary syndrome. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2017;19(12):1249–1251. doi:10.1111/jch.13105
- Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология. 2017;57(11):68–75. [Ostroumova OD, Borisova EV, Pavleeva EE. Blood pressure variability. Inter-visit blood pressure variability. *Kardiologiya*. 2017;57(11):68–75. In Russian].
- Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2012;10:91–97. [Ostroumova OD. The variability of blood pressure and the risk of complications in arterial hypertension. *Ter Arkhiv*. 2012;10:91–97. In Russian].
- Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007;25(10):2058–2066.
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537. doi:10.1007/s11906-015-0537-1
- Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней вариабельности артериального давления. Кардиология 2015;8:68–75. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.8.68–75 [Platonova EV, Gorbunov VM, Shal'nova SA, Deev AD. Potential and paradoxes of home blood pressure variability. *Kardiologiya*. 2015;8:68–75. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.8.68–75 In Russian].
- Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003;23(3):505–511.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469–480. doi:10.1016/S1474-4422(10)70066-1
- Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64(5):965–982. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007;49(6):1265–1270.
- Gluszek J, Kosicka T. Visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular and kidney diseases. *Arterial Hypertens*. 2016;20(1):26–31. doi:10.5603/AH.2016.0006
- Hussein WF, Chang TI. Visit to visit variability of systolic blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Hypertens. Rep*. 2015;17:14.
- Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F et al. Daily life blood pressure changes are steeper in hypertensive than in normotensive subjects. *Hypertension*. 2003;42:277–282.
- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS et al.; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of

Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Hypertension. 2015;65(6):1372–407. doi:10.1161/HYP.0000000000000018

31. Baguet JP, Mallion JM. Hypertension and coronary heart disease. The European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2005;06 (14R) (http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2014/12/14r_Newsletter-Hypertension-and-Coronary-Heart-Disease.pdf)

32. Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Фомина В. М. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: как правильно выбрать лекарственные препараты. Лечебное дело. 2014;4:41–49. [Ostroumova OD, Dudaev VA, Fomina VM. Arterial hypertension and coronary artery disease: how to choose the drug. Lechebnoye Delo = Medical Practice. 2014;4:41–49. In Russian].

33. Grassi G, Seravalle G, Maloberti A, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M et al. Within-visit BP variability, cardiovascular risk factors, and BP control in central and eastern Europe: findings from the BP-CARE study. J Hypertens. 2015;33(11):2250–2256. doi:10.1097/HJH.0000000000000700

34. Ke X, Sun Y, Yang R, Liang J, Wu S, Hu C, Wang X. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):287. doi:10.1186/s12872-017-0723-y

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

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

37. Cay S, Cagirci G, Demir AD, Balbay Y, Erbay AR, Aydogdu S et al. Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis after percutaneous coronary intervention in normotensive patients. Atherosclerosis. 2011;219(2):951–7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.039

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

39. Tamura K, Tsurumi Y, Sakai M, Tanaka Y, Okano Y, Yamauchi J et al. A possible relationship of nocturnal blood pressure variability with coronary artery disease in diabetic nephropathy. Clin Exp Hypertens. 2007;29(1):31–42.

40. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. J Am Coll Cardiol. 2016;68 (13):1375–1386. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.054.

41. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии, 2010;3:5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

42. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31 (7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

43. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71 (6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066

44. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362(9386):782–788.

45. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). J Am Med Assoc. 2002;288(23):2998–3007.

46. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375(9718): 906–915. doi:10.1016/S0140–6736(10)60235–8

47. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. Stroke. 2011;42(10):2860–2865. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611566

48. Остроумова О. Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2014;11 (4):9–16. [Ostroumova OD. First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2014;11(4):9–16. In Russian].

Информация об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Кочетков Алексей Иванович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: ak_info@list.ru;

Гусева Татьяна Фёдоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: tguseva65@mail.ru.

Author information

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Internal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Professor, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Alexey I. Kochetkov, MD, PhD, Assistant, Department for Internal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: ak_info@list.ru;

Tatiana F. Guseva, MD, PhD, Associate Professor, Department for Internal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: tguseva65@mail.ru.

**Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
Самарский областной клинический кардиологический диспансер**



**7-я Всероссийская конференция
«Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»**

**19–20 октября 2018 года
Самара**

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертензия
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Сердечно-сосудистая хирургия
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей
14. Сестринское дело в кардиологии

**Заявки на выступление направлять до 01 июля 2017 года на e-mail: duplyakov@yahoo.com
д. м. н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу**

Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции www.samaracardio.ru
согласно указанным на сайте правилам.

Подача тезисов открывается **01 апреля 2018 года**

Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2018 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — представление результатов собственных исследований и клинических случаев (подробности на сайте www.samaracardio.ru)

Сессия рабочей группы РКО «Сестринское дело в кардиологии» и сессия студентов медицинских вузов (подробности на сайте www.samaracardio.ru)

Место проведения:

Самара, отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, 99

Организационные вопросы: ООО «Майс-партнер»,

тел./факс +7(846)273 36 10, e-mail: samaracardio@micspartner.ru

Материал предназначен для специалистов

1 таблетка в день

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
111	10	doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107	doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-110-119
112	7	doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107	doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-110-119